

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Utilidad Clínica del trasplante de progenitores
hematopoyéticos de donantes alternativos en pacientes con
hemopatías malignas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mi Kwon
Director

José Luis Díez Martín
Ismael Buño Borde

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD CLÍNICA DEL TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTES
ALTERNATIVOS EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS
MALIGNAS**

Autora:

Mi Kwon

Jefa de Sección Clínica Servicio de Hematología y Hemoterapia
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Directores:

José Luis Díez Martín

Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Universidad Complutense de Madrid

Ismael Buño Borde

Adjunto del Servicio de Hematología Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
Unidad de Genómica Hospital General Universitario Gregorio Marañón



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. MI KWON _____,
estudiante en el Programa de Doctorado Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas _____,
de la Facultad de Medicina _____ de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

UTILIDAD CLINICA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS DE
DONANTES ALTERNATIVOS EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

y dirigida por: Ismael Buño Borde y José Luis Díez Martín

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 24 de junio de 20 19

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

AGRADECIMIENTOS

A José Luis Díez Martín por su incansable dedicación, tutoría, rigor, sabiduría y en especial, por su generosidad.

A Ismael Buño Borde por su confianza y guía desde el primer día.

A Pascual Balsalobre López por la enseñanza, acompañamiento y humor.

A Jorge Gayoso Cruz por la enseñanza y la experiencia.

Al equipo de enfermería, coordinadores, técnicos, médicos y residentes del Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyético del Servicio de Hematología del Hospital Gregorio Marañón, por el trabajo continuo, el estímulo constante y la dedicación diaria.

Al Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) por el espacio de trabajo colaborativo.

Agradezco especialmente y dedico este trabajo a mi familia y su esfuerzo infinito que hacen posible todo.

우리 가족과 모든 것을 가능하게하는 무한한 노력.

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN	14
1. EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	15
2. DONANTES Y FUENTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	18
3. ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED O RECEPTOR	29
4. EL TRASPLANTE EN PACIENTES CON INFECCION VIH.....	31
OBJETIVOS.....	34
RESULTADOS.....	36
TRABAJO 1.	37
Trasplante de sangre de cordón umbilical con o sin células CD34+ de un donante auxiliar en pacientes adultos con leucemia aguda	37
TRABAJO 2.	47
Trasplante Haplo-Cord en comparación con el trasplante de donante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante en pacientes con LMA	47
TRABAJO 3.	54
Trasplante alogénico en pacientes infectados por VIH-1 con trastornos hematológicos de alto riesgo	54
DISCUSIÓN INTEGRADORA.....	63
CONCLUSIONES	69
REFERENCIAS.....	73
ANEXOS.....	80
ANEXO I.....	81
Indicaciones de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	81
Anexo II.....	86
Algoritmo de selección de donante para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	86
Anexo III.....	87
Indicaciones y consideraciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con infección por VIH.....	87
ABREVIATURAS.....	90

RESUMEN

UTILIDAD CLÍNICA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTES ALTERNATIVOS EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

INTRODUCCION

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo para múltiples hemopatías malignas. El donante preferible desde sus inicios, sigue siendo el hermano HLA-idéntico. Sin embargo, en nuestro entorno, la probabilidad de que un paciente que requiera un trasplante alogénico disponga de un hermano HLA-compatible es de sólo un 30%. En esta situación, la estrategia estándar consiste en buscar un donante no emparentado en los registros nacionales e internacionales. Sin embargo, a pesar del crecimiento en el número de donantes a nivel mundial, la probabilidad de encontrar a tiempo un donante no emparentado HLA-idéntico es de alrededor del 60%. Por tanto, un número significativo de pacientes requiere, para su curación, de un donante o una fuente de progenitores hematopoyéticos alternativos a los descritos. Entre ellos, los progenitores de sangre de cordón umbilical y el donante familiar HLA-haploidéntico constituyen alternativas disponibles para estos pacientes.

Por otra parte, existe un grupo particular de pacientes como son los pacientes con infección por VIH, los cuales presentan una tasa significativamente incrementada de hemopatías malignas, en especial linfomas. Históricamente, estos pacientes han sido excluidos de estrategias de tratamiento que incluyen el TPH, aún teniendo indicación, debido fundamentalmente a la alta toxicidad y morbilidad asociadas a la severa inmunodepresión basal que presentaban en los inicios. Con la introducción de las terapias antirretrovirales de alta eficacia y, en consecuencia, con un mejor control de la infección viral y de la situación inmune, pacientes con VIH y hemopatías malignas han podido beneficiarse del trasplante autólogo de progenitores con similares resultados a

los obtenidos en pacientes con linfoma y sin infección por VIH. Sin embargo, aún no se ha extendido el uso del trasplante alogénico debido a, entre otros factores, la complejidad del procedimiento en esta población específica.

OBJETIVOS

A través del estudio que constituye el presente trabajo de Tesis Doctoral, se ha buscado profundizar en el conocimiento y optimización del trasplante alogénico de donantes alternativos (SCU y donante HLA-haploidéntico) en pacientes con hemopatías malignas.

Para ello se han planteado los siguientes objetivos:

1. Analizar los resultados de trasplantes de SCU-dual comparados con la estrategia de SCU sin células accesorias.

Trabajo 1: *“Trasplante de sangre de cordón umbilical con o sin células CD34+ de un donante auxiliar en pacientes adultos con leucemia aguda”.*

El objetivo global de este análisis retrospectivo multicéntrico consistió en comparar los resultados obtenidos en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica (LMA) y linfoblástica que recibieron un trasplante de cordón o un trasplante de cordón combinado con células CD34+ de un donante HLA-incompatible (TPH de SCU-dual o Haplo-Cord), en instituciones del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH).

2. Analizar los resultados de trasplantes de SCU-dual comparados con trasplantes de donantes haploidénticos en la patología más frecuentemente trasplantada en población adulta, la leucemia mieloide aguda.

Trabajo 2: *“Trasplante de SCU-dual en comparación con el trasplante de donante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante en pacientes con LMA”.*

Este estudio planteó como objetivo el comparar de forma retrospectiva pacientes con LMA sometidos a TPH mieloablativo SCU-dual con aquellos sometidos a TPH mieloablativo haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante en centros GETH.

3. Analizar los resultados del procedimiento de trasplante alogénico incluyendo donantes alternativos en pacientes con infección VIH y hemopatía maligna.

Trabajo 3: *“Trasplante alogénico en pacientes infectados por VIH-1 con trastornos hematológicos de alto riesgo”*.

El objetivo consistió en valorar la factibilidad y resultados en términos de supervivencia y toxicidad del alo-TPH para el tratamiento de hemopatías malignas en pacientes con VIH, realizados en centros GETH.

RESULTADOS

Trabajo 1: Los pacientes del grupo SCU-dual (n=72) alcanzaron un prendimiento más rápido de neutrófilos y de plaquetas, y mostraron una menor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica que los pacientes del grupo SCU (n=135). La mortalidad tóxica, recaída, supervivencia libre de enfermedad, y la supervivencia libre de EICH/recaída fueron similares en los dos grupos.

Trabajo 2: La incidencia acumulada del injerto de neutrófilos fue similar en ambos grupos, con un tiempo más corto hasta el prendimiento en el grupo SCU-dual. Las tasas de EICH aguda y crónica fueron más bajas en el grupo SCU-dual. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la supervivencia global, libre de evento, la incidencia de recidiva y de mortalidad tóxica.

Trabajo 3: Se analizaron retrospectivamente 22 pacientes con infección por VIH y hemopatía maligna que recibieron un TPH alogénico en cinco centros en España. Cuatro pacientes fueron trasplantados con un donante familiar haploidéntico y 2 con

SCU, y 16 recibieron un alo-TPH de donante convencional. Con una mediana de seguimiento de 65 meses, la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos fueron del 46%. La incidencia de mortalidad tóxica fue del 14% a los 12 meses y la de recaída fue del 24% a los 24 meses. La tasa de EICH aguda grado II – IV fue del 44%, y la EICH crónica moderada/grave fue del 41%. Dos pacientes mostraron toxicidad severa relacionada con la interacción de fármacos con el tratamiento antirretroviral. El 68% de los pacientes desarrolló complicaciones infecciosas significativas. Todos los supervivientes, excepto uno, mantuvieron la carga del VIH indetectable en el último seguimiento.

CONCLUSIONES

1. El TPH de SCU-dual constituye una estrategia eficaz para acelerar la recuperación de neutrófilos y plaquetas tras el trasplante. En el contexto de plataformas específicas de tratamiento, el trasplante de SCU y el trasplante de SCU-dual ofrecen resultados similares a largo plazo en pacientes de alto riesgo.
2. El TPH de SCU-dual y el TPH Haploidéntico con CY-PT ofrecen alternativas válidas, con resultados comparables a los obtenidos en TPH convencional, para pacientes con LMA que no disponen de un donante adulto HLA-compatible.
3. El TPH alogénico, incluyendo el uso de donantes alternativos como SCU y haploidéntico, es una terapia eficaz para pacientes con infección por VIH y neoplasias hematológicas, logrando controlar a largo plazo tanto la enfermedad hematológica como la carga viral. Sin embargo, las interacciones medicamentosas con los agentes antirretrovirales, la aparición de la EICH y las frecuentes complicaciones infecciosas lo convierten en un procedimiento complejo en esta población.

CLINICAL USEFULNESS OF ALTERNATIVE DONOR STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

ABSTRACT

INTRODUCTION

Hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment for multiple malignant hemopathies. The preferred donor is still an HLA-identical sibling. However, in our environment, the probability that a patient requiring a allogeneic transplant has an HLA-compatible sibling is only 30%. In this situation, the standard strategy is to look for an unrelated donor in national and international registries. However, despite the growth in the number of donors worldwide, the probability of finding an unrelated HLA-identical donor in time is around 60%. Therefore, a significant number of patients require, for their cure, an alternative donor or source of hematopoietic progenitors. Among them, umbilical cord blood stem cells (UCB) and HLA-haploidentical related donors are available alternatives for these patients.

On the other hand, there is a particular group of patients such as patients with HIV infection, who have a significantly increased rate of malignant hemopathies, especially lymphomas. Historically, these patients have been excluded from treatment strategies that include HSCT, even though they have indication, mainly due to the high toxicity and morbidity associated with the severe basal immunosuppression they had at the beginnings. With the introduction of high-efficiency antiretroviral therapies and, consequently, better control of viral infection and the immune status, patients with HIV and malignancies have been able to benefit from HSCT with similar results to those obtained in patients with lymphoma without HIV infection. However, the use of allogeneic transplantation has not yet been widespread due to, among other factors, the complexity of the procedure in this specific population.

OBJECTIVES

Through the study that constitutes the present Doctoral Thesis work, it has sought to deepen the knowledge and optimization of allogeneic transplantation of alternative donors (UCB and HLA-haploidentical donor) in patients with malignant hemopathies.

To this end, the following objectives have been set:

1. To analyze the results of Haplo-Cord transplants compared to the UCB strategy without accessory cells.

Paper 1: "Single umbilical cord blood with or without CD34+ cells from a third-party donor in adults with leukemia"

The overall goal of this multicenter retrospective analysis was to compare the results obtained in adult patients diagnosed with acute myeloblastic (AML) and lymphoblastic leukemia who received a cord transplant or cord transplant together with CD34+ cells from an HLA-incompatible donor (UCB-dual or Haplo-Cord), in institutions of the Spanish Hematopoietic Transplantation Group (GETH).

2. To analyze the results of Haplo-Cord transplants compared to haploidentical donor transplants in the most frequently transplanted pathology in the adult population, acute myeloid leukemia.

Paper 2: "Haplo-Cord transplantation compared to haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide in patients with AML"

This study aimed to retrospectively compare AML patients undergoing Haplo-Cord myeloablative HSCT with those undergoing haploidentical myeloablative HSCT with post-transplant cyclophosphamide in GETH centers.

3. To analyze the results of allogeneic transplantation including those performed with alternative donors in patients with HIV infection and malignant hemopathy.

Paper 3: " *Allogeneic transplantation in HIV-1 infected patients with high-risk hematological disorders* "

The objective was to assess feasibility and results in terms of survival and toxicity of allogeneic HSCT for the treatment of malignant hemopathies in HIV patients, performed in GETH centers.

RESULTS

Work 1: Patients in the Haplo-Cord group (n=72) achieved faster neutrophil and platelet engraftment, and showed a lower incidence of chronic graft-versus-host disease (GVHD) than patients in the UCB group (n=135). Toxic mortality, relapse, disease-free survival, and GVHD/relapse-free survival were similar in the two groups.

Work 2: The cumulative incidence of neutrophil engraftment was similar in both groups, faster in the Haplo-Cord group. Acute and chronic GVHD rates were lower in the Haplo-Cord group. No statistically significant differences were found between the two groups in overall survival, event-free survival, incidence of relapse and toxic mortality.

Work 3: Twenty-two patients with HIV infection and hematological malignancies who received allogeneic HSCT were analyzed retrospectively in five centers in Spain. Four patients were transplanted with a haploidentical family donor and 2 with UCB, while 16 patients were transplanted with conventional donors. With a median follow-up of 65 months, overall survival and event-free survival were 46%. The incidence of toxic mortality was 14% at 12 months and relapse was 24% at 24 months. Grade II – IV acute GVHD rate was 44%, and moderate/severe chronic GVHD was 41%. Two patients showed severe toxicity related to drug interactions with antiretroviral therapy. 68% of

patients developed significant infectious complications. All but one survivor maintained undetectable HIV load in the last follow-up.

CONCLUSIONS

1. Haplo-Cord HSCT is an effective strategy for accelerating neutrophil and platelet recovery. In the context of specific treatment platforms, UCB transplantation and Haplo-Cord transplantation offer similar long-term results in high-risk patients.
2. Haplo-Cord HSCT and PT-CY Haploidentical HSCT offer valid alternatives for AML patients who do not have an HLA-compatible adult donor.
3. Allogeneic HSCT, including the use of alternative donors such as UCB and HLA-haploidentical donors, is an effective therapy for patients with HIV infection and hematological malignancies, resulting in long-term control of both the hematological disease and HIV load. However, drug interactions with antiretroviral agents, the rate of GVHD and frequent infectious complications make it a complex procedure in this population.

INTRODUCCIÓN

1. EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH) es un procedimiento que permite potencialmente curar hemopatías malignas, así como enfermedades no malignas de las células sanguíneas tanto hereditarias como adquiridas.¹ En la actualidad se considera el tratamiento estándar, y único curativo, para muchos pacientes con estas enfermedades (Anexo I).² Su mecanismo de acción consiste en la erradicación de las células malignas mediante la administración de altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia seguido de la infusión de progenitores hematopoyéticos sanos que reemplazan el tejido hematopoyético previo. Los primeros trasplantes realizados en humanos fueron llevados a cabo en 1957 por Edward Donnall Thomas, quien recibió el premio Nobel de Medicina en 1990 por sus contribuciones en este campo. En su primera publicación, describió el procedimiento en 6 pacientes con diversas patologías, obteniendo los progenitores hematopoyéticos de costillas de cadáveres, costillas de pacientes y mediante la aspiración de crestas ilíacas de pacientes y de donantes sanos.³ Los progenitores hematopoyéticos a infundir pueden ser obtenidos de médula ósea (MO) o sangre periférica (SP) procedentes del mismo paciente (trasplante autólogo) o bien de un donante familiar o no emparentado (trasplante alogénico, Figura 1). En éste último caso, las células infundidas además ejercen un efecto inmune sobre las células tumorales residuales, producto de la alorreactividad inmunológica del injerto, mediada fundamentalmente por los linfocitos T, efecto denominado “efecto injerto contra tumor o leucemia”.⁴ A través del mismo mecanismo se puede producir la llamada enfermedad de injerto contra huésped o receptor (EICH o EICR). El trasplante de células de médula ósea genéticamente diferentes a las del receptor da lugar a una reacción inmune mediada por los linfocitos del donante contra los tejidos del receptor causando inflamación en los tejidos diana.

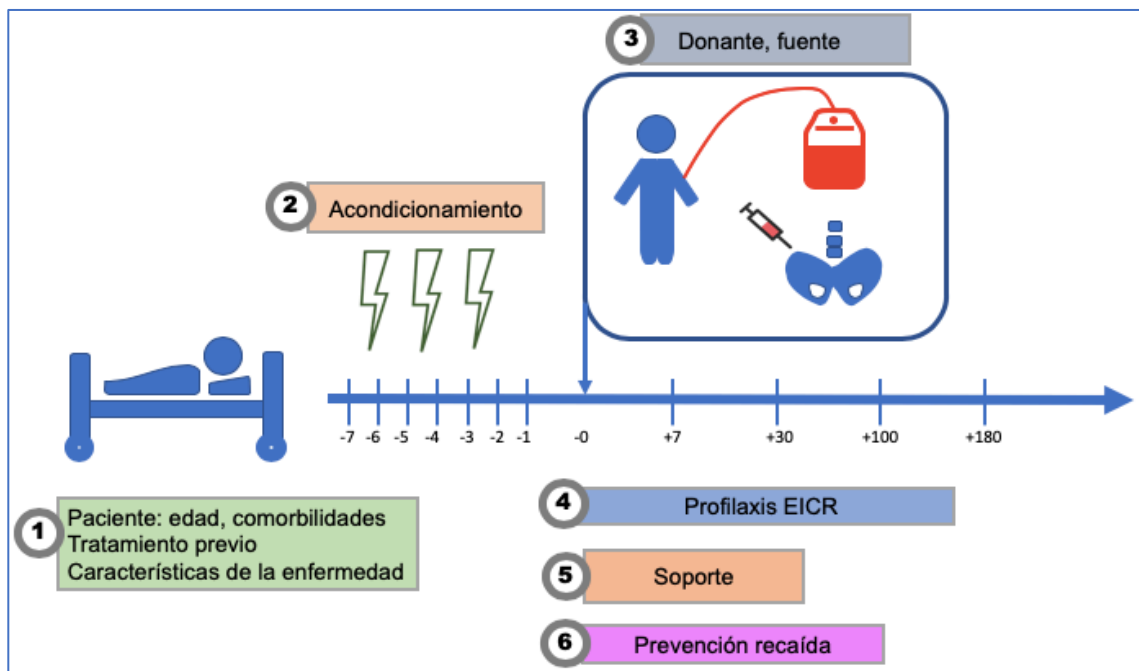


Figura 1. Procedimiento de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

En 1959, el Dr. Mathé logró llevar a cabo el primer trasplante alogénico duradero y describió un cuadro agudo que afectaba la piel y el hígado y que respondía a esteroides, que ahora conocemos como enfermedad de injerto contra huésped.⁵ Un descubrimiento crítico en el desarrollo del trasplante alogénico fue el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA, del inglés Human Leukocyte Antigens) por Dausset, van Rood y Payne. Gracias a ello, fue posible seleccionar donantes compatibles que permitieran un injerto duradero sin el riesgo de EICH letal. Esto permitió que, en 1968, se llevaran a cabo con éxito los primeros trasplantes con médula ósea alogénica de un donante HLA compatible en niños con inmunodeficiencia grave.⁶ Estudios posteriores mostraron que el uso de agentes como el metotrexato suprimía o mitigaba la EICH.⁷ La EICH se clasifica según el momento de aparición tras el trasplante

(aguda vs crónica) y el grado de afectación orgánica (grados I a IV). Los órganos diana más frecuentemente afectados son la piel, el tubo digestivo y el hígado. Se ha comprobado que los pacientes que presentan una EICH, sobre todo crónica, tienen menor probabilidad de recidiva leucémica. Por el contrario, en los trasplantes singénicos, o en aquellos en los que se efectúa una reducción de linfocitos T del inóculo, la probabilidad de recidiva se incrementa notablemente. Sin embargo, los pacientes que reciben un TPH alogénico y no desarrollan una EICH clínica tienen menor riesgo de recidiva que los tratados con TPH singénico o autogénico lo cual indica que el efecto antitumoral del injerto es independiente del desarrollo de EICH clínica en determinadas situaciones.

Otra de las complicaciones que se pueden presentar tras un TPH es el rechazo del injerto que se produce por la inmunidad residual del receptor que reconoce como extraños a los progenitores hematopoyéticos implantados. El fallo del implante puede deberse a un número insuficiente de células madre, a la falta de una población determinada de linfocitos imprescindible para el implante, o la mielotoxicidad de un fármaco o agente infeccioso, o a un microambiente medular inadecuado. Es más frecuente en los TPH efectuados para el tratamiento de una aplasia medular grave, en los realizados a partir de unidades de sangre de cordón en sus inicios, o en aquellos que reciben progenitores hematopoyéticos con escasos linfocitos T. Su profilaxis se basa en aumentar la capacidad inmunodepresora del esquema de acondicionamiento.⁸ Más frecuentes que el fallo del injerto, son las complicaciones tóxicas derivadas del tratamiento de acondicionamiento, inmunosupresores utilizados para profilaxis de EICH y otros múltiples fármacos necesarios para el tratamiento de soporte. La mortalidad no relacionada con la recidiva o mortalidad relacionada con el trasplante tiene una frecuencia variable de 10-40%. Gran parte de estas complicaciones están asociadas a

la edad del paciente, situación previa y de sus comorbilidades, que son especialmente tenidas en cuenta en la selección de pacientes y en la elección de los esquemas de acondicionamiento a ser utilizados de forma individualizada para aumentar la probabilidades de éxito del procedimiento.⁹ La elección del esquema de acondicionamiento y de profilaxis de EICH también considera el tipo de enfermedad hematológica y la situación de la enfermedad en el momento del trasplante (remisión completa, remisión parcial, enfermedad activa).¹⁰ Por ejemplo, en pacientes con leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos, el acondicionamiento mieloablatoivo ofrece mejores resultados en términos de control de la enfermedad comparado al acondicionamiento de intensidad reducida. Por último, a menudo el factor más determinante para la elección del esquema de acondicionamiento y soporte es el tipo de donante y fuente disponible.

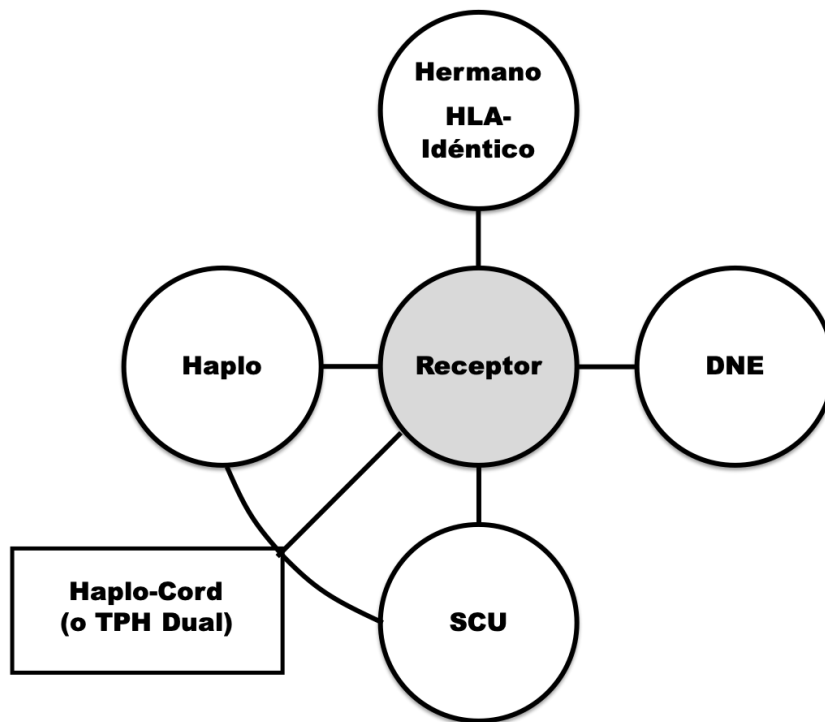
2. DONANTES Y FUENTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

2.1. Donante adulto histocompatible

Cuando un paciente adulto requiere un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, el objetivo inicial es encontrar un donante que sea compatible con los antígenos de histocompatibilidad del paciente, conocidos como HLA. Los trasplantes alogénicos más frecuentemente realizados, son los procedentes de un hermano histocompatible o HLA-idéntico. Sin embargo, en la actualidad y en occidente, sólo un 30% de los pacientes que requieren un trasplante disponen de un donante familiar histocompatible, y con la reducción del número de hijos que tienden a tener las familias en nuestro entorno, este porcentaje está destinado a caer aún más estimándose una

disminución de 1,5 veces en el acceso a un hermano compatible para los pacientes adultos jóvenes.¹¹ Gracias a la constante investigación en este campo en las últimas décadas, fuentes alternativas de progenitores se han hecho disponibles para las situaciones donde carecemos de un donante familiar compatible. Ante la necesidad de un trasplante alogénico y la ausencia de un donante familiar HLA idéntico, se considera como primera opción alternativa la utilización de un donante voluntario de los registros internacionales de donación. El problema fundamental de este procedimiento consiste en el tiempo relativamente prolongado que se requiere para identificar y procesar muestras de este tipo de donante, mientras que en general, el paciente requiere el trasplante de forma urgente en la mayoría de los casos. Así, a pesar los más de 26 millones de donantes voluntarios registrados en el Programa de Donantes de médula ósea estadounidense y sus registros afiliados¹², muchos pacientes, particularmente los que provienen de ascendencias étnicas diversas, no disponen de un donante voluntario no emparentado con identidad HLA en el tiempo requerido para el trasplante. En Europa, un 60% de los pacientes en esta situación tendrán un donante no emparentado HLA-idéntico disponible en una mediana de 3 meses desde el inicio de la búsqueda.¹³ A ello, deben sumarse otras 4-6 semanas desde su identificación hasta su disponibilidad, debidos al proceso de solicitud de colecta, confirmación de estudios de pre-donación y realización de colecta. Teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes adultos requieren un trasplante por el diagnóstico de leucemia aguda, los de especial alto riesgo ya sea por sus características genético-moleculares o por la fase de enfermedad, no disponen en general de ese tiempo de espera. Por tanto, un número significativo de pacientes requiere de un donante alternativo para su curación (Figura 2). La elección del donante alternativo en esta circunstancia depende de la disponibilidad, pero también de múltiples factores asociados al paciente, su enfermedad y la experiencia de cada centro trasplantador (Anexo II).

Figura 2. Donantes de progenitores hematopoyéticos



2.2. Sangre de cordón umbilical

La sangre de cordón umbilical (SCU) contiene células progenitoras hematopoyéticas con alta capacidad proliferativa. Además, contiene un sistema inmune inmaduro, propio de su origen, que da lugar a un riesgo disminuido de enfermedad de injerto contra huésped.¹⁴ Desde que se llevó a cabo con éxito el primer trasplante de sangre de cordón en un paciente con anemia de Fanconi en Francia en 1988¹⁵, la SCU se ha posicionado como una alternativa segura como fuente de progenitores tanto en patologías malignas como no malignas. Así, en los siguientes 30 años, el campo de los bancos de sangre de cordón umbilical y del trasplante de este tipo de progenitores creció de forma exponencial. Se estiman guardados y congelados más de 600.000 unidades de cordón, y se han llevado a cabo más de 30.000 trasplantes de cordón umbilical en todo el

mundo. Cada unidad de cordón se colecta en el momento del parto de la placenta donada sin riesgos para la madre ni el recién nacido y se congela de tal manera que las células no pierdan su capacidad proliferativa y sean viables en el momento de la descongelación. Una de las mayores ventajas de esta fuente es que puede ser enviada en días desde que se requiere la unidad seleccionada en contra del largo tiempo que se requiere para identificar y procesar muestras de un donante adulto no emparentado.

Dado que el riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra huésped es bajo después de un trasplante de cordón, no se requiere una compatibilidad HLA “perfecta” con el receptor, por tanto, más pacientes pueden encontrar un cordón para el trasplante, factor especialmente relevante para pacientes de minorías étnicas. El primer estudio multicéntrico concluyente que comparó el TPH de cordón frente a médula ósea de hermanos HLA-idénticos fue realizado en pacientes pediátricos y mostró que el TPH de cordón se asoció con una recuperación retrasada de granulocitos y plaquetas, reducción de la EICH aguda y crónica, y supervivencia similar.¹⁶ A partir de estas experiencias, la SCU pasó a ser la fuente alternativa de elección para pacientes pediátricos sin disponibilidad de donante compatible con resultados excelentes.¹⁷ Sin embargo, el tiempo de prendimiento de leucocitos a menudo variable y tardío constituye una de las mayores limitaciones del trasplante de cordón umbilical en pacientes adultos, que resulta en tasas de fracaso del injerto que rondan entre el 10 y 30%,¹⁸ y que en conjunto deriva en serias complicaciones infecciosas durante el período de aplasia prolongada. El riesgo de estas complicaciones está relacionado con la cantidad de células que contiene la unidad de cordón umbilical infundida: a menor cantidad de células, mayor riesgo de complicaciones serias. La misma comparación realizada en pacientes pediátricos resultó peor en pacientes adultos, con un 40% de muertes antes del día 100.¹⁹ Durante muchos años, para un número significativo de pacientes adultos, no

existió ninguna unidad que contenga la cantidad suficiente de células que proveyera de una probabilidad razonable de prendimiento precoz. En consecuencia, se desarrollaron numerosas líneas de investigación con el objetivo de mejorar el prendimiento leucocitario en pacientes adultos: la expansión *in vitro* de progenitores derivados del cordón,²⁰ la infusión de múltiples unidades de cordón,²¹ la combinación de sangre de cordón con células que potencialmente mejoren sus propiedades de injertar como las células mesenquimales,²² entre otras. Muchas de estas estrategias son laboriosas, complejas y requieren de recursos adicionales, que limitan su uso generalizado. La estrategia que más se ha extendido en su uso es la que incluye la infusión de múltiples unidades de cordón, más comúnmente 2 unidades, lo cual permite infundir un número suficiente de células para promover el prendimiento en la mayoría de los receptores. Sin embargo, aún en esta estrategia, el prendimiento leucocitario sigue requiriendo tiempos prolongados y a menudo no es predecible.²³ Un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado recientemente publicado demuestra que la utilización de 2 unidades en niños y adolescentes no ofrece ventajas comparado a trasplantar una única unidad.¹⁷ A este hecho, se suma el aspecto económico dado que esta estrategia duplica el costo inicial de un trasplante de cordón, relativamente alto de por sí. Paralelamente, se fueron identificando y afinando los criterios de selección tanto de las unidades de SCU como de los pacientes y de los esquemas de acondicionamiento que mejoraron significativamente los resultados en términos de fracaso del injerto y de supervivencia, aún utilizando una única unidad. Adicionalmente, se identificaron factores pronósticos tanto o más importantes que la dosis celular infundida (anticuerpos anti-HLA dirigidos, banco de origen del cordón, año de criopreservación, enfermedad en fase visible, líneas de tratamiento previas, etc). La experiencia española con acondicionamiento basado en tiotepa, busulfán, fludarabina, mostró resultados claramente mejores que las

experiencias previas utilizando una única unidad de SCU con una supervivencia libre de enfermedad del 47%.²⁴ De hecho, mostró una recuperación de neutrófilos más rápida y resultados comparables a largo plazo en un estudio comparativo frente a la plataforma de doble cordón.²⁵

2.3. Donante familiar haploidéntico

El trasplante de donante HLA-haploidéntico (mitad idéntico) se trata de la utilización de células progenitoras derivadas de un donante familiar con identidad HLA sólo parcial con el paciente. Un donante haploidéntico es un donante relacionado que comparte exactamente 1 haplotipo de HLA y difiere en un número variable de antígenos HLA en el haplotipo no compartido. Siguiendo la genética mendeliana, cada padre biológico y cada hijo biológico de un paciente es HLA-haploidéntico; cada hermano, medio hermano, tía o tío tiene un 50% de probabilidad de ser HLA-haploidéntico, y cada primo, sobrina o sobrino tiene un 25% de probabilidad de serlo. Aquí yace la mayor ventaja de la opción de donante haploidéntico puesto que prácticamente todos los pacientes disponen de un donante haploidéntico en su entorno. Otra de las características ventajosas de esta fuente de progenitores es la rapidez de dicha disponibilidad, la facilidad de reprogramación en caso necesario y su bajo coste. En los primeros años de su uso, la experiencia no fue exitosa debido a la intensa alorreactividad bidireccional que resultaba en altas incidencias de fracasos del injerto, altas incidencias de EICH y la deficiente recuperación inmune con complicaciones infecciosas serias como consecuencia. Uno de los primeros estudios fue publicado en 1983.²⁶ De los 35 pacientes tratados, 10 presentaron fallo del injerto. La EICH contribuyó en la muerte de seis pacientes, y 12 pacientes adicionales (34%) murieron de un síndrome sugestivo de EICH hiperaguda. Ninguno de los 12 pacientes de más de 30 años de edad sobrevivió.

En las siguientes décadas, se han ido desarrollando estrategias para mejorar los resultados del TPH de donante haploidéntico, fundamentalmente con el objetivo de bajar la tasa de fracaso del injerto y de la EICH. Una de las primeras estrategias que mostró resultados favorables fue la utilización de dosis masivas de células madre (células CD34+) desprovistas de forma relativa de linfocitos T a través de manipulación *in vitro*, combinado con un acondicionamiento más intenso incluyendo timoglobulina antitimocítica (“método Perugia”), con la que se pudo prevenir el fracaso del injerto, alcanzando prendimientos seguros sin tasas excesivamente altas de EICH. De esta forma mejoraron los resultados de este tipo de trasplante particularmente en niños y adultos jóvenes, con tasas de fracaso del injerto del 5-7% y tasas de EICH aguda y crónica por debajo del 10%.²⁷ Sin embargo, en adultos más mayores, es más frecuente la inmunosupresión severa y prolongada con las consecuentes infecciones oportunistas que a menudo son fatales por lo que las tasas de mortalidad no relacionada con recidiva se mantienen altas con esta plataforma. Posteriormente, el grupo de Tübingen incorporó refinamientos a dicha plataforma, incorporando la selección CD3–/CD19– en lugar de la selección de células CD34+ para producir un injerto que contuviera otras células CD34– (células NK, monocitos, células dendríticas, etc), con el fin de obtener una mejor recuperación inmune sin aumentar la EICH.²⁸ Con el mismo objetivo, se idearon otras aproximaciones como la depleción de linfocitos T $\alpha\beta$,²⁹ la infusión posterior al trasplante de linfocitos T reguladores,³⁰ o la infusión de linfocitos citotóxicos con especificidad antiviral.³¹ Todas estas aproximaciones demuestran su efectividad en la prevención de EICH y en la obtención de prendimientos duraderos, sin embargo requieren procedimientos *ex vivo* y siguen asociando tasas de mortalidad tóxica relativamente altas sobre todo en población adulta. Por otro lado, otros grupos desarrollaron estrategias basadas en la utilización de células de donantes haploidénticos sin manipulación *in vitro*. Investigadores de la Universidad de Pekín elaboraron uno de los

esquemas más utilizados en la actualidad, denominado "GIAC", acrónimo en inglés derivado de sus principales fundamentos: 'G' de factor estimulante de colonias granulocíticas, 'I' de inmunosupresión consistente en CsA, micofenolato mofetilo y metotrexato; 'A' de globulina antitimocítica y 'C' de la combinación de progenitores hematopoyéticos extraídos de sangre periférica y de médula ósea.³² La experiencia con este protocolo mostró tasas favorables de prendimiento, mortalidad tóxica y supervivencia libre de enfermedad, pero con tasas altas de EICH aguda grave y crónica. Otros grupos han incorporado modificaciones al esquema original para disminuir el riesgo de EICH como la reducción de la intensidad del acondicionamiento o la adición de otros inmunosupresores.^{33,34} La experiencia acumulada incluyendo un gran número de pacientes, ha consolidado esta estrategia de tal manera que en la actualidad el donante haploidéntico es el más utilizado en China, por encima del donante familiar y no emparentado idénticos en pacientes con indicación de TPH alogénico.³⁵

La estrategia más extendida en occidente es la iniciada por el grupo del Hospital Johns Hopkins que consiste en la utilización de células no manipuladas junto con la infusión de dosis altas de ciclofosfamida post-trasplante para la prevención de la EICH severa.^{36,37} Investigaciones realizadas en los años '60 mostraron en modelos murinos que la administración de dosis altas de ciclofosfamida era eficaz en la prolongación de la supervivencia de injertos alogénicos de piel, y que este efecto era más prolongado si su administración se realizaba entre los días 2 y 4 de haberse llevado a cabo el implante cutáneo.³⁸ La inducción de tolerancia inmunológica fue evidenciada también en el TPH de progenitores hematopoyéticos, donde en ratones, mostró además de los efectos sobre los linfocitos del receptor, un efecto lítico de linfocitos alorreactivos del donante y paralelamente la preservación de linfocitos no alorreactivos.³⁹ La ausencia de la enzima aldehído deshidrogenasa, metabolizadora de la ciclofosfamida, en los linfocitos

alorreactivos, que proliferan rápidamente por la activación producida tras el reconocimiento antigénico donante-receptor, permite que el metabolito activo de la ciclofosfamida lleve a cabo su efecto tóxico sobre los mismos, a diferencia de lo que ocurre con linfocitos no alorreactivos de lenta proliferación, células progenitoras CD34+ o linfocitos T reguladores, ricos en aldehído deshidrogenasa. La primera experiencia en la clínica fue publicada en 2002, donde 13 pacientes adultos fueron trasplantados con células de médula ósea de un donante familiar haploidéntico sin manipulación *ex vivo*, acondicionamiento de intensidad reducida y posteriormente la administración de ciclofosfamida a dosis altas los días +3 y +4 desde la infusión del injerto, seguido de CsA y MMF.⁴⁰ Demostró la factibilidad del procedimiento, en pacientes incluso con fases visibles de su enfermedad hematológica, con prendimientos, supervivencia libre de eventos y sobre todo tasas de EICH muy aceptables. En los años siguientes, su adopción por otros grupos no fue rápida, principalmente por los primeros datos de estudios comparativos con TPH de doble cordón, que sugerían que el protocolo de TPH haploidéntico con CY-PT podría estar asociado a una alta tasa de recaída en enfermedades de alto riesgo.⁴¹ Con intención de disminuir la incidencia de recaída, otros grupos reemplazaron el acondicionamiento de intensidad reducida por uno mieloablativo en pacientes con leucemia aguda o síndrome mielodisplásico.⁴² Los resultados mostraron no sólo que el aumento de la intensidad del acondicionamiento era factible en esta plataforma, sino también que los resultados tanto de recaída como de supervivencia eran comparables a los obtenidos de trasplantes de donantes HLA-idénticos. Dada la generalización del uso de progenitores obtenidos de sangre periférica en el trasplante convencional sobre todo en Europa, y con intención de ofrecer mayor alorreactividad, también se ha incorporado el uso de esta fuente de progenitores a la plataforma de haploidéntico.^{42,43} Si bien lo esperado es que se obtengan mejores resultados en cuanto a prendimiento y EICH comparado al uso de progenitores de

médula ósea, similar a lo que ocurre con el donante no emparentado HLA-idéntico⁴⁴, es difícil en la actualidad concluir sobre las diferencias entre ambas fuentes de progenitores dado que no existen estudios prospectivos aleatorizados, y los estudios disponibles consisten en grupos de pacientes y esquemas de acondicionamientos heterogéneos.

2.4. Combinación de fuentes de progenitores

Una de las estrategias alternativas ante la ausencia de un donante compatible es la combinación de una única unidad de sangre de cordón junto con células de un familiar HLA-no idéntico desprovistas de linfocitos T (donante auxiliar) llamado trasplante de SCU-dual o “haplo-cord”. Esta innovadora estrategia fue diseñada por un grupo de hematólogos españoles encabezado por el Dr. Manuel N. Fernández del Hospital Puerta de Hierro de Madrid con el objetivo de mejorar el prendimiento leucocitario de la SCU y por ende disminuir el tiempo de aplasia tras el trasplante.⁴⁵ Este método aprovecha las cualidades de las células madre de cordón con capacidad de injertar y proveer de un tejido hematopoyético robusto. La adición de las células del donante familiar HLA-no idéntico, ofrece un prendimiento precoz de leucocitos (“prendimiento puente”). Dicho prendimiento inicial es transitorio al estar desprovistas de linfocitos T, fundamentales para obtener un prendimiento mantenido, protegiendo al paciente de infecciones severas, hasta que las células del cordón injertan y sustituyen a las anteriores células de forma permanente (Figura 3).⁴⁶

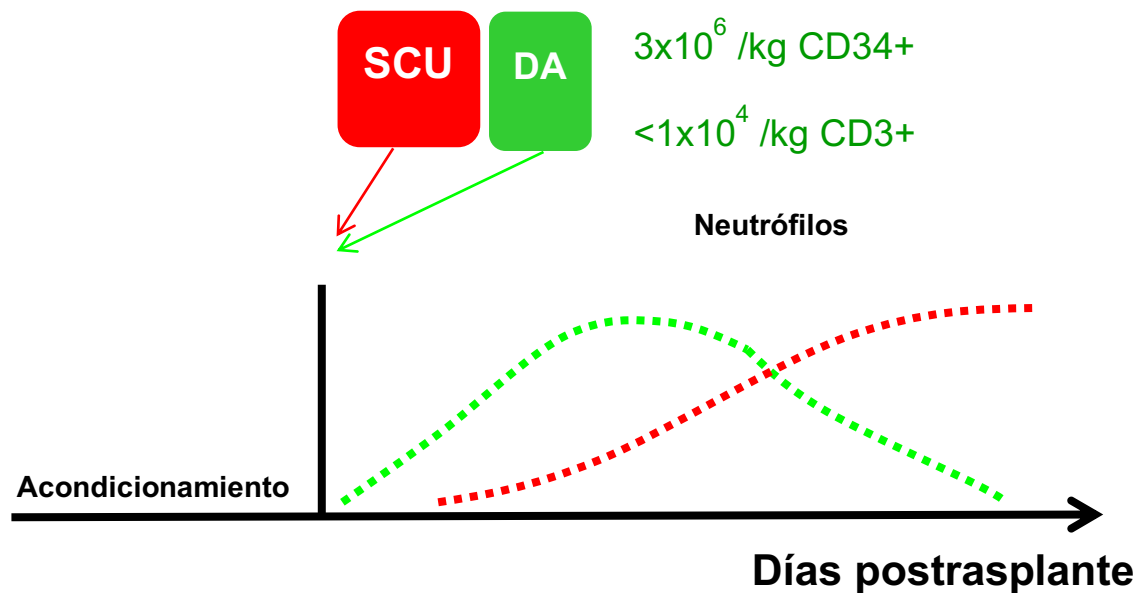


Figura 3. Dinámica del prendimiento de neutrófilos tras trasplante de SCU-dual.
 SCU: sangre de cordón umbilical, DA: donante auxiliar.

Además de la ventaja de la rapidez de la obtención de la fuente celular, tanto de la unidad del cordón como de las células haploidénticas, este procedimiento permite el uso de una sola unidad de cordón, con un coste significativamente menor comparado al trasplante de doble cordón. Los resultados de este procedimiento fueron comparados de forma retrospectiva tanto con hermano como con donante no emparentado HLA- idéntico ^{47,48}, mostrando tasas de prendimiento y supervivencia comparables, con menor incidencia de EICH aguda y crónica. Dados los buenos resultados, maduros después de un largo seguimiento con pacientes en su mayoría con leucemias agudas y con una proporción significativa de pacientes con enfermedad activa,⁴⁹ otros grupos de trasplante han adoptado esta estrategia modificando la intensidad del

acondicionamiento en pacientes sin donante y con necesidad de un trasplante urgente, reproduciendo los resultados.⁵⁰

3. ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED O RECEPTOR

El objetivo principal de infundir células de un donante alogénico es el resultado de ejercer un efecto inmune duradero sobre las células tumorales residuales, derivado de la alorreactividad inmunológica del injerto, mediada entre otros por los linfocitos T. Por el mismo mecanismo se puede producir la llamada enfermedad de injerto contra huésped o receptor. La enfermedad del injerto contra huésped aguda (EICHa) y crónica (EICHc) son las causas principales de mortalidad y morbilidad precoz y tardía relacionada con el trasplante, que impacta de forma significativa en la calidad de vida de los largos supervivientes^{51,52}. La mortalidad se relaciona no sólo con la propia EICH, sino también con efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores (especialmente los corticoesteroides y los inhibidores de la calcineurina) utilizados como tratamiento de primera línea de esta complicación dado que aumentan la incidencia de infecciones graves, la recaída de la enfermedad de base y la toxicidad de órganos^{53,54}. Se han realizado importantes esfuerzos para identificar biomarcadores para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la predicción de respuesta al tratamiento de la EICH. Sin embargo, los resultados publicados hasta la actualidad son escasos, generados en su mayoría en instituciones individuales, y aún no se han validado en estudios prospectivos ni ensayos clínicos aleatorizados para introducirlos en la práctica clínica asistencial. Por tanto, uno de los objetivos primordiales del trasplante es el de prevenir de forma efectiva la aparición de EICH, en especial sus formas graves y crónicas. Desde la introducción de la combinación de metotrexato (MTX) y ciclosporina

A (CsA) en los años 80, la profilaxis estándar de la EICH en el trasplante de donante hermano HLA-idéntico sigue basándose en el uso de inhibidores de la calcineurina (CNI), ya sea con MTX o micofenolato mofetilo.^{55,56} En la estrategia clásica, los inmunosupresores se inician junto con el tratamiento de acondicionamiento días previos o a partir de la infusión de progenitores. Estas estrategias dan como resultado un 20 – 60% de las tasas de EICH aguda y de EICH crónica significativas. En los últimos años, en el trasplante de donante haploidéntico, la introducción de las altas dosis de ciclofosfamida administradas días después de la infusión de progenitores hematopoyéticos en combinación con tacrolimus y MMF, ha demostrado controlar de forma efectiva la aparición de EICH aguda y crónica y, por consiguiente, mejorar las tasas de MRT, habitualmente altas con otras estrategias utilizadas con anterioridad.^{36,37} Esta estrategia, que representa uno de los grandes avances en el terreno del trasplante hematopoyético, ha sido introducida en España por vez primera en el Hospital Gregorio Marañón en el año 2007 y desde entonces se ha ido extendiendo su uso en distintos centros, reproduciendo a nivel nacional los resultados previamente publicados.^{57–59} A nivel mundial, ha permitido la expansión del uso de donantes haploidénticos dada su relativa sencillez y accesibilidad en cuanto a costos, en regiones que por motivos económicos o logísticos, alternativas clásicas no han sido viables durante muchos años.⁶⁰

4. EL TRASPLANTE EN PACIENTES CON INFECCION VIH

La tasa de neoplasias malignas hematológicas, incluyendo el linfoma no Hodgkin y el linfoma de Hodgkin, está incrementada de forma significativa en pacientes con infección por VIH aún tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad.⁶¹ El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que es parte del esquema de tratamiento estándar en pacientes con linfoma, fue introducido de manera similar en la estrategia de tratamiento de pacientes con infección VIH y linfoma tras comprobarse que obtiene resultados similares de supervivencia y toxicidad comparado a pacientes sin infección VIH.⁶² Sin embargo, en aquellos pacientes con necesidad de un trasplante alogénico, los resultados iniciales fueron desfavorables, debido principalmente a la mortalidad asociada a infecciones graves. Los primeros casos fueron publicados en los inicios de la pandemia (1982-1984) en pacientes con leucemia aguda en los que con frecuencia el objetivo fue el de mejorar la profunda inmunodepresión celular que presentaban estos pacientes. Con la introducción de fármacos antiretrovirales más efectivos a partir de 1996 y la consecuente mejora del control de la infección viral y el estado inmunológico de los pacientes, la introducción de regímenes de acondicionamiento menos tóxicos y la mejoría en las medidas de soporte, pacientes con infección VIH y enfermedades hematológicas de alto riesgo, se han podido beneficiar del trasplante alogénico dentro de su esquema terapéutico. Sin embargo, su uso en la actualidad sigue siendo limitado y la experiencia acumulada es escasa dada la complejidad del procedimiento en este contexto debido, entre otros factores, a las interacciones farmacológicas entre drogas antiretrovirales, quimioterápicas e inmunosupresoras, y la complicaciones infecciosas en pacientes previamente inmunodeprimidos y con antecedentes de infecciones oportunistas.⁶³ El Hospital

Gregorio Marañón fue uno de los centros pioneros en su desarrollo a nivel europeo, y trasplantó al primer paciente en el año 1999. Desde entonces, demostró que el trasplante alogénico es factible en estos pacientes manteniendo el tratamiento antirretroviral y que es capaz de obtener un control tanto de la enfermedad hematológica como de la carga viral del VIH a largo plazo⁶⁴ (Anexo III). Si bien otros equipos experimentados han llevado adelante este complejo procedimiento en estos pacientes, no sólo con donantes familiares HLA compatibles sino también con donantes no emparentados,⁶⁵ la experiencia acumulada sigue siendo escasa. La serie más extensa publicada derivada de un estudio del registro internacional de trasplantes (CIBMTR) que incluye 23 pacientes VIH positivos trasplantados entre 1987 y 2003 (19 de hermano HLA-idéntico y 4 de donante no emparentado).⁶⁶ Este estudio concluye que el trasplante es factible, pero que la supervivencia mejoró en aquellos realizados después de 1996. Una revisión que recopila 56 casos publicados entre 1983 y 2013, obtiene conclusiones similares, remarcando la mejoría franca de los resultados a partir de la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia.⁶³ Más recientemente, se ha explorado la posibilidad de utilizar donantes cuyas células albergan la mutación $\Delta 32/\Delta 32$ del gen del receptor CCR5 que confiere resistencia a la infección por el VIH. Esta experiencia se llevó a cabo en un paciente con infección VIH controlada y leucemia mieloblástica aguda con indicación de trasplante alogénico. Tras 9 años del trasplante y sin recibir tratamiento antirretroviral desde entonces, el llamado "Berlin patient" se encuentra en remisión de la leucemia y sin infección viral, por tanto en un estado de curación funcional de la infección VIH.⁶⁷ Este logro ha despertado un alto interés en la comunidad científica y no científica sobre las posibilidades de cura de la infección por VIH a través del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.⁶⁸ Con el desarrollo de técnicas de detección y estudio del reservorio viral de alta sensibilidad, distintos grupos han explorado la dinámica y el comportamiento del mismo en el contexto del trasplante de

donante sin mutación $\Delta 32/\Delta 32$, mostrando que este procedimiento, aún sin la utilización de células intrínsecamente resistentes, y con el mantenimiento del tratamiento antirretroviral, logra reducciones del reservorio viral hasta del punto de ser no detectable, reducciones que no se han logrado con otras intervenciones médicas hasta el momento.^{69,70}

OBJETIVOS

El objetivo global del estudio que constituye el presente trabajo de Tesis Doctoral, pretendía profundizar en el conocimiento y optimización del trasplante alogénico de donantes alternativos (sangre de cordón umbilical y donante HLA-haploidéntico) en pacientes con hemopatías malignas.

Para ello se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar los resultados de trasplantes de SCU-dual (o Haplo-Cord) comparados con la estrategia de SCU sin células accesorias.
2. Analizar los resultados de trasplantes de SCU-dual comparados con trasplantes de donantes haploidénticos en la patología más frecuentemente trasplantada en población adulta, la leucemia mieloide aguda.
3. Analizar los resultados del procedimiento de trasplante alogénico incluyendo donantes alternativos en pacientes con infección VIH y hemopatía maligna.

RESULTADOS

TRABAJO 1.

Trasplante de sangre de cordón umbilical con o sin células CD34+ de un donante auxiliar en pacientes adultos con leucemia aguda

RESUMEN

En este trabajo se comparan de forma retrospectiva los resultados obtenidos en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica y linfoblástica que recibieron un trasplante de cordón (n=135) o un trasplante de cordón combinado con células CD34+ de un donante HLA-incompatible (TPH de SCU-dual o Haplo-Cord, n=72) en diferentes instituciones del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH).

En el análisis multivariante, los pacientes del grupo Haplo-Cord mostraron un prendimiento de neutrófilos más rápido (ratio de riesgo [HR], 2,3; 95% intervalo de confianza [CI], 1,5-3,3; P=,001) y recuperación plaquetaria (HR, 1,6; 95% IC, 1,2-2,3; P=,015) y menor incidencia de EICH crónica (riesgo relativo, 0,5; 95% IC, 0,3-0,8; P=,01). La mortalidad tóxica, recaída, supervivencia libre de enfermedad, y la supervivencia libre de EICH/recaída fueron similares en los dos grupos.

El presente estudio confirma que el TPH de SCU-dual constituye una estrategia eficaz para acelerar la recuperación de neutrófilos y plaquetas y muestra que, en el contexto de plataformas específicas de tratamiento, el trasplante de SCU y el trasplante de SCU-dual ofrecen resultados similares a largo plazo.

Single umbilical cord blood with or without CD34⁺ cells from a third-party donor in adults with leukemia

Jaime Sanz,^{1-3,*} Mi Kwon,^{4-6,*} Guiomar Bautista,⁷ Miguel A. Sanz,¹⁻³ Pascual Balsalobre,⁴⁻⁶ José Luis Piñana,^{1,3} Carlos Solano,^{2,8} Rafael Duarte,⁹ Christelle Ferrá,¹⁰ Ignacio Lorenzo,¹ Carmen Martín,¹¹ Pere Barba,¹² María Jesús Pascual,¹³ Rodrigo Martino,¹⁴ Jorge Gayoso,⁴⁻⁶ Ismael Buño,⁴⁻⁶ Carmen Regidor,⁷ Almudena de la Iglesia,⁷ Juan Montoro,¹ José Luis Díez-Martín,⁴⁻⁶ Guillermo F. Sanz,¹⁻³ and Rafael Cabrera,⁷ on behalf of Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH)

¹Hospital Universitari y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; ²Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, Spain; ³Instituto Carlos III, CIBERONC, Madrid, Spain; ⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ⁶Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain; ⁷Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain; ⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ⁹H. Duran i Reynals, Bellvitge, Barcelona, Spain; ¹⁰Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; ¹¹Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain; ¹²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ¹³Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain; and ¹⁴Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

Key Points

- Haplo-Cord is an effective strategy to quicken neutrophil and platelet recovery.
- In specific treatment platforms, sUCBT and Haplo-Cord offer similar long-term outcomes.

We retrospectively compared the clinical outcomes of adults with acute leukemia who received single-unit umbilical cord blood (UCB) transplantation (sUCBT) ($n = 135$) or stem cell transplant using coinfusion of a UCB graft with CD34⁺ cells from a third-party donor (Haplo-Cord) ($n = 72$) at different institutions within the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético. In multivariable analysis, patients in the Haplo-Cord group showed more rapid neutrophil (hazard ratio [HR], 2.3; 95% confidence interval [CI], 1.5-3.3; $P < .001$) and platelet recovery (HR, 1.6; 95% CI, 1.2-2.3; $P = .015$) and lower incidence of chronic graft-versus-host disease (GVHD) (relative risk, 0.5; 95% CI, 0.3-0.8; $P = .01$). Nonrelapse mortality, relapse, disease-free survival (DFS), and GVHD/relapse-free survival were similar in the 2 groups. Regarding disease-specific outcomes, DFS in both acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia patients was not significantly different; however, a significantly higher relapse rate was found in patients with AML treated with Haplo-Cord (HR, 2.3; 95% CI, 1-5.4; $P = .04$). Our study confirms that Haplo-Cord was an effective strategy to accelerate neutrophil and platelet recovery and shows that, in the context of specific treatment platforms, sUCBT and Haplo-Cord offer similar long-term outcomes.

Introduction

Umbilical cord blood (UCB) transplantation (UCBT) offers curative potential for patients with high-risk acute leukemia in need of allogeneic stem cell transplantation (SCT). However, a major drawback of the procedure is the fear of delayed neutrophil recovery due to the low progenitor cell content of the graft, especially in adults.

Clinical research has focused on enhancing engraftment in an effort to improve outcomes and expand the use of UCBT, mainly with infusion of double cord blood (CB) units¹ and ex vivo expansion.² The Hospital Puerta de Hierro group of Madrid pioneered the coinfusion of a UCB graft with CD34⁺ cells from a third-party donor (TPD), so-called Haplo-Cord stem cell transplant (Haplo-Cord). This approach elegantly showed that fast neutrophil recovery originated from the third-party graft, which was

subsequently substituted by cord blood–derived hematopoiesis.³⁻⁵ The procedure has been shown to be feasible and reproducible,⁶ but it has not yet been compared with single-unit UCBT (sUCBT).

The aim of this study was to compare retrospectively the clinical outcomes of adults with acute leukemia undergoing Haplo-Cord or sUCBT within the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH).

Patients and methods

Eligibility criteria

Eligibility criteria were: (1) adult patients over 15 years of age; (2) diagnosis of acute leukemia; (3) first allogeneic SCT; (4) myeloablative conditioning regimen. All consecutive patients transplanted from January 2005 until December 2012 were included in the study. The Haplo-Cord platform was carried out at 3 institutions. The sUCBT strategy was performed at 9 institutions participating in 2 subsequent prospective trials: GETH-2005 and GETH/Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)-2008 (EudraCT with code 2008-000927-24).

Informed consent was obtained from all patients. Each center's institutional review boards approved treatment protocols according to the Declaration of Helsinki.

Transplant procedures

UCB unit selection, conditioning regimen, immune suppression, and supportive care have been previously reported in detail for both the sUCBT^{7,8} and Haplo-Cord platforms,^{9,10} and are summarized in the following sections. All patients received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), starting on day +1 and +7 in the Haplo-Cord and sUCBT platform, respectively, until neutrophil recovery.

UCB unit selection

The graft selection algorithm required that UCB units be ≥ 4 of 6 HLA matched with the recipient (HLA class I antigens [A and B] considering the antigen level and class II antigen [DRB1] considering allele-level resolution DNA typing).

Single-unit platform. In the GETH-2005 protocol, the following cell doses were required: total nucleated cells (TNCs) $> 2 \times 10^7/\text{kg}$ and CD34^+ cells $> 0.6 \times 10^5/\text{kg}$ or TNCs $> 1.5 \times 10^7/\text{kg}$ and CD34^+ cells $> 1 \times 10^5/\text{kg}$. In the GETH/GITMO-2008 protocol, the recipient's body weight was not taken into account, with the minimum required dose being: TNC $> 150 \times 10^7$ and CD34^+ cells $> 70 \times 10^5$. When the UCB units had a similar cell dose, a higher degree of HLA match was preferred.

Haplo-Cord transplant platform. UCB units with a minimum of 2×10^7 TNCs per kilogram and 1×10^5 CD34^+ cells per kilogram were preferable. ABO compatibility was used as secondary selection criteria. Donors of the HLA-mismatched CD34^+ cells were sought among patients' first-degree relatives. If no relatives were available, an unrelated individual was selected as donor. G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ per day was administered for 4 consecutive days to all donors, and cells were collected with a continuous flow apheresis device. Selection of CD34^+ cells was performed by positive immunomagnetic procedures (CliniMACS; Miltenyi Biotec) to obtain a final product with 2.5×10^6 to 3×10^6 CD34^+ cells per kilogram and $< 1 \times 10^4$ CD3^+ cells per kilogram of recipient body weight, as previously described.⁴

Conditioning regimen and GVHD prophylaxis

Single-unit platform. All patients received thiotepa-busulfan-fludarabine (TBF) conditioning: thiotepa ($10 \text{ mg}/\text{kg}$), busulfan ($9.6 \text{ mg}/\text{kg}$ IV), fludarabine ($150 \text{ mg}/\text{m}^2$), and antithymocyte globulin (ATG) (Thymoglobulin; Genzyme Transplant, Cambridge, MA; $8 \text{ mg}/\text{kg}$ in the GETH-2005 and $6 \text{ mg}/\text{kg}$ in the GETH/GITMO-2008 trial).

For graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis, all patients received cyclosporine starting on day –1 at a dose of $1.5 \text{ mg}/\text{kg}$ per 12 hours IV, followed by $3 \text{ mg}/\text{kg}$ to $5 \text{ mg}/\text{kg}$ per 12 hours orally when oral intake was possible. A slow tapering started between day +90 and +180 to discontinue on day +180 or before if feasible. In the GETH-2005 protocol (66 patients), cyclosporine was combined with a long-course prednisone that was replaced by mycophenolate mofetil in the GETH/GITMO-2008 trial (69 patients).

Haplo-Cord transplant platform. Patients received fludarabine $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ (days –8 to –5), cyclophosphamide $60 \text{ mg}/\text{kg}$ (days –4 and –3), IV busulfan $3.2 \text{ mg}/\text{kg}$ (in 43 patients, days –6 and –5) or 10 Gy of fractionated total body irradiation (TBI; in 29 patients) and rabbit ATG (Timoglobulin; Genzyme, Marcy L'Étoile, France) $2 \text{ mg}/\text{kg}$ on days –2 and –1. CB cells were infused on day 0 followed by the TPD cells either the same day or on day +1. As GVHD prophylaxis, patients received cyclosporine A from day –5, first IV and then orally, and methylprednisolone $1 \text{ mg}/\text{kg}$ to $2 \text{ mg}/\text{kg}$ from day –2, tapered until suspension on day +14. In the absence of GVHD manifestations, cyclosporine A was tapered when full CB engraftment was achieved or from day +50.

Definitions

Myeloid recovery was defined as the first day of an absolute neutrophil count of $0.5 \times 10^9/\text{L}$ lasting for 3 or more consecutive days. Platelet recovery was defined as the first day of a platelet count of $20 \times 10^9/\text{L}$ or higher, without transfusion support for 7 consecutive days. In the sUCBT platform, patients who failed to achieve myeloid engraftment at any time point were considered as primary graft failure except for those patients with early death (before day 21) who could not be evaluated for engraftment and were considered as competing events. In the Haplo-Cord platform, graft failure was defined as the absence of myeloid engraftment of the CB graft that required subsequent salvage transplantation, regardless of the neutrophil recovery from the TPD. Acute GVHD (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD) were defined and graded according to standard criteria. Disease stage at the time of transplantation was classified as follows: (1) early stage (first complete remission [CR1]); (2) intermediate stage (second or further CR); and (3) advanced stage (primary refractory or relapsed/refractory patients with active disease). Nonrelapse mortality (NRM) was defined as death from any cause without evidence of relapse. Leukemia-free survival (LFS) was defined as survival from the time of transplantation without evidence of leukemia relapse or graft failure.

Chimerism analysis

Chimerism was determined by quantitative analysis of informative microsatellite DNA polymorphisms for both cohorts as previously described.^{5,11,12} In the Haplo-Cord cohort, peripheral blood samples were analyzed weekly from day +14 until full CB chimerism. In the sUCBT cohort, unmanipulated bone marrow samples were analyzed at time of hematologic recovery. Full donor

chimerism was defined as the presence of $\geq 95\%$ of donor hematopoiesis.

Statistical analysis

Categorical and continuous variables from different series were compared using the χ^2 test and the Wilcoxon rank-sum test, respectively. The probabilities of engraftment, NRM, GVHD, and relapse were estimated by the cumulative incidence method.^{13,14} For cumulative incidence analyses of engraftment, GVHD, and relapse, death in CR and graft failure was considered as a competing cause of failure, whereas relapse was the competing event for NRM. Unadjusted time-to-event analyses were performed using the Kaplan-Meier estimate,¹⁵ and, for comparisons, the log-rank tests.¹⁶ LFS was calculated from the date of UCBT. In the analysis of LFS, relapse, death in CR, and graft failure, whichever occurred first, was considered an uncensored event. For the analysis of GVHD/relapse-free survival (GRFS), grade III-IV aGVHD, chronic extensive GVHD, relapse, graft failure, and death were considered uncensored events. The follow-up was updated on January 1, 2015. The Cox proportional hazards model¹⁷ or the Fine and Gray method for competing events¹⁸ was used for multivariable analysis. Variables included in the models were: treatment platform, age, sex, recipient body weight, recipient cytomegalovirus serostatus, diagnosis (acute myeloid leukemia [AML] vs acute lymphoblastic leukemia [ALL]), disease stage at transplantation, conditioning regimen (TBI vs non-TBI), GVHD prophylaxis, CB unit cell content per kilogram of recipient body weight (TNC and CD34⁺ cells), and HLA compatibility. Statistical analysis was performed using R (The CRAN project).¹⁹

Results

Patient, UCB unit and transplant characteristics

Table 1 summarizes the characteristics of the 135 patients from the sUCBT platform and the 72 patients from the Haplo-Cord platform. Patient and disease characteristics were similar in both groups, except for higher patient's age in the Haplo-Cord platform (median 35 years vs 33 years; $P = .004$). The median follow-up for surviving patients was 51 months (range, 15-116 months) in the Haplo-Cord platform and 66 months (range, 9-127 months) in the sUCBT platform ($P = .4$). Table 2 summarizes the characteristics of the CB units.

Hematopoietic engraftment

Neutrophil engraftment. In the sUCBT cohort, 5 patients (4%) died day 9 to day 19 after UCB infusion without evidence of myeloid engraftment. Eight patients (6%) experienced primary graft failure, of whom 3 died of graft failure-related complications. The remaining 5 patients achieved hematopoietic recovery after salvage haploidentical transplantation in 3 cases or autologous backup infusion in 2 additional patients. Three of these patients remain alive and disease-free after 44, 48, and 60 months. The remaining 122 patients (90%) achieved stable myeloid engraftment.

In the Haplo-Cord cohort, 1 patient (1%) had primary graft failure of both the TPD and the UCB graft and died of graft failure-related complications. Five additional patients (7%) experienced engraftment and neutrophil recovery from the TPD, but failed to engraft the UCB unit. Of these, 4 patients received salvage Haplo-Cord and 1 haploidentical transplant from day 31 to day 68 after the first transplant. One of these patients remained alive and disease-free

Table 1. Characteristics of patients

	sUCBT platform	Haplo-Cord platform	<i>P</i>
No. of patients	135	72	
Age, y			.004
Median	33	35	
Range	16-53	16-64	
Age group, y, no. (%)			.1
16-20	26 (19)	7 (10)	
21-30	37 (27)	17 (24)	
31-40	38 (28)	20 (28)	
>40	34 (25)	28 (39)	
Sex, no. (%)			1
Male	78 (58)	42 (58)	
Female	56 (42)	30 (42)	
Weight, kg			.3
Median	70	72	
Range	37-105	42-111	
Diagnosis, no. (%)			1
AML	74 (55)	45 (63)	
ALL	61 (45)	27 (37)	
Disease stage at transplant, no. (%)			.1
First complete remission	73 (54)	44 (61)	
Second or beyond complete remission	43 (32)	14 (20)	
Relapsed or refractory	19 (14)*	14 (20)†	
CMV serologic status before transplantation, no. (%)			.4
Positive	108 (80)	55 (86)	
Negative	27 (20)	9 (14)	
Time of follow-up of surviving patients, mo			.4
Median	66	51	
Range	9-127	15-116	

Percentages may not sum to 100 because of rounding.

CMV, cytomegalovirus.

*Primary refractory = 12; first refractory relapse = 4; and second refractory relapse = 3.

†Primary refractory = 11; first refractory relapse = 2; and second refractory relapse = 1.

after 98 months. The remaining 66 patients (92%) achieved stable myeloid recovery mainly from the UCB graft.

The cumulative incidence of sustained myeloid recovery at 45 days was 92% in both the sUCBT and Haplo-Cord cohorts, at a median time of 22 days (range, 12-45 days) and 12 days (range, 9-31 days), respectively ($P < .001$) (Figure 1). In multivariable analysis, the Haplo-Cord platform was associated with faster neutrophil recovery ($P < .001$) (Table 3). Time to neutrophil recovery and engraftment correlated with CD34⁺ cell dose in the sUCBT cohort (hazard ratio [HR], 1.2; 95% confidence interval [CI], 1.1-1.3; $P = .002$), but not in the Haplo-Cord (HR, 1; 95% CI, 0.8-1.2; $P = .7$).

Platelet engraftment. Of the 122 patients with myeloid engraftment in the sUCBT cohort, 15 patients (11%) died between 28 and 250 days after transplantation without platelet recovery. The remaining 107 patients (79%) had platelet engraftment. Of the 66

Table 2. Graft- and transplantation-related characteristics

	sUCBT	Haplo-Cord	P
HLA compatibility, no. (%) *			.1
6 of 6	8 (6)	5 (8)	
5 of 6	38 (28)	19 (29)	
4 of 6	89 (66)	42 (63)	
ABO blood group mismatch, no. (%)			.2
Major	31 (23)	12 (19)	
Minor	43 (32)	15 (23)	
None	60 (45)	37 (58)	
No. of nucleated cells infused $\times 10^7/\text{kg}$, median (range)	2.5 (1.2-5.8)	2.4 (1.2-6)	.2
CB units according to nucleated cells $\times 10^7/\text{kg}$, no. (%)			.2
<1.5	8 (6)	7 (10)	
1.6-2.5	59 (47)	31 (43)	
2.6-3.5	35 (28)	27 (37)	
>3.5	24 (19)	7 (10)	
No. of CD34 ⁺ cells infused $\times 10^5/\text{kg}$, median (range)	1.3 (0.1-10)	1.5 (0.4-4)	1

Percentages may not sum to 100 because of rounding.

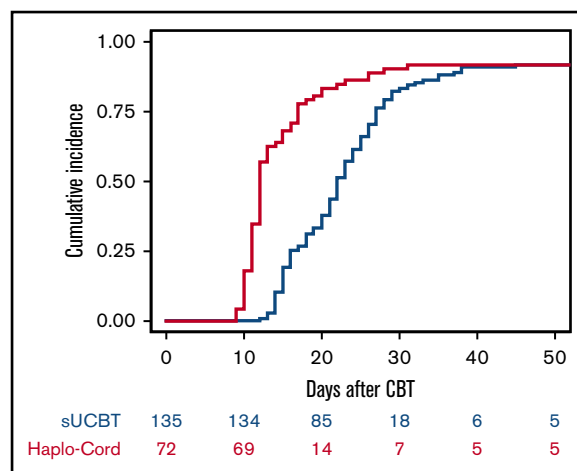
*HLA class I antigens (A and B) considering the antigen level and class II antigen (DRB1) considering allele level resolution DNA typing.

patients with stable myeloid engraftment of UCB origin in the Haplo-Cord cohort, 7 patients died between 27 and 129 days after transplantation without platelet recovery. The remaining 59 patients had platelet engraftment.

The cumulative incidence of sustained platelet engraftment at 180 days was 79% in the sUCBT at a median time of 44 days (range, 18-179 days) and 82% in Haplo-Cord cohorts at a median time of 32 days (range, 12-105 days) ($P = .005$) (Figure 2). In multivariable analysis, the Haplo-Cord platform was associated with faster platelet recovery ($P = .015$) (Table 3). Time to platelet recovery and engraftment correlated with TNC dose in the sUCBT cohort (HR, 1.2; 95% CI, 1.1-1.9; $P = .03$) but not in the Haplo-Cord (HR, 1.2; 95% CI, 1.1-1.5; $P = .07$).

Chimerism analysis. All 122 sUCBT patients with myeloid engraftment showed full donor chimerism at time of reconstitution. In the Haplo-Cord procedure, 68% of patients with myeloid engraftment showed peripheral blood mixed chimerism at day +14, with variable percentages of CB and TPD cells, superseded by stable CB engraftment. Median percentages of TPD and CB cells at day +14 were 69% (interquartile range, 20-82) and 31% (interquartile range, 11-80), respectively. The cumulative incidence of full CB chimerism was 70% at 180 days (95% CI, 60%-82%), achieved at a median time of 73 days. All patients who achieved full CB chimerism showed full sustained engraftment, and all patients who achieved initial neutrophil recovery showed full sustained engraftment, including those with prolonged mixed chimerism.

Transfusion support and days of hospitalization. The median number of random donor pooled platelets transfused was 28 (range, 1-149) in the sUCBT group and 21 (range, 5-142) in the Haplo-Cord group ($P = .1$). The median number of packed red blood cells transfused was 13 (range, 0-80) in the sUCBT group

**Figure 1. Cumulative incidence of neutrophil recovery after UCB transplantation with either single-unit or Haplo-Cord platforms.**

and 15 (range, 2-48) in the Haplo-Cord group ($P = .2$). The median days of hospitalization within the first 100 days after transplant was 40 (range, 17-100) and 47 (range, 14-100) in the sUCBT and Haplo-Cord cohorts, respectively ($P = .1$).

GVHD

aGVHD. In the sUCBT cohort, 50 patients (37%) developed aGVHD: grade I in 22 (16%), grade II in 13 (10%), grade III in 10 (7%), and grade IV in 5 patients (4%). The median time to the development of aGVHD grade II to IV was 26 days (range, 10-124 days). In the Haplo-Cord cohort, 25 patients (33%) developed aGVHD: grade I in 16 (22%), grade II in 6 (8%), grade III in 2 (3%), and grade IV in 1 patient (1%). The median time to the development of aGVHD grade II to IV was 43 days (range, 23-62 days).

The cumulative incidence of aGVHD at 100 days in the sUCBT and the Haplo-Cord cohorts was 21% and 11% for grade II-IV, respectively ($P = .08$), whereas for grade III-IV it was 11% and 4%, respectively ($P = .09$) (Table 3). No factor was associated with the risk of grades II-IV or III-IV aGVHD in multivariable analysis.

cGVHD. Forty-five of 106 patients at-risk (42%) in the sUCBT cohort developed cGVHD, limited in 18 patients (17%) and extensive in 27 patients (25%), at a median time of 147 days (range, 65-876 days). In the Haplo-Cord cohort, 13 of 55 patients

Table 3. Multivariable analysis of short- and long-term outcomes for all patients according to transplant platform

Outcome	Relative risk (95% CI)		P
	sUCBT	Haplo-Cord	
Myeloid engraftment	1	2.3 (1.5-3.3)	<.001
Platelet engraftment	1	1.6 (1.2-2.3)	.015
aGVHD, grade II-IV	1	0.5 (0.2-1.1)	.08
cGVHD	1	0.5 (0.3-0.8)	.01
NRM	1	1 (0.6-1.6)	1
Relapse	1	1.2 (0.7-2.1)	.6
LFS	1	1 (0.7-1.4)	.8
GVHD-free/relapsed-free survival	1	1 (0.8-1.2)	1

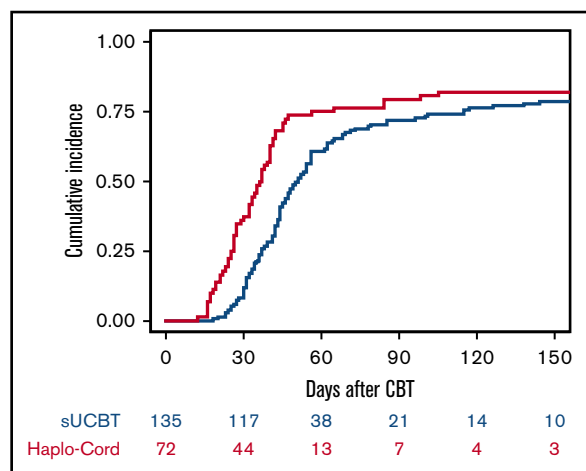


Figure 2. Cumulative incidence of platelet recovery after UCB transplantation with either single-unit or Haplo-Cord platforms.

at-risk (24%) developed cGVHD, limited in 7 patients (13%) and extensive in the remaining 6 patients (11%), at a median time of 184 days (range, 99-540 days).

The 3-year cumulative incidence of cGVHD and extensive cGVHD in the sUCBT and Haplo-Cord cohorts was 43% and 24% ($P = .01$) and 25% and 11% ($P = .02$), respectively. In multivariable analysis, the only factor associated with increased risk of cGVHD was the sUCBT platform ($P = .01$) (Table 3).

NRM and causes of death

Forty-nine patients (36%) in the sUCBT cohort died without prior relapse at a median time of 181 days after transplantation (range, 9-1352 days), whereas in the Haplo-Cord cohort, 25 patients (35%) died at a median time of 88 days after transplantation (range, 27-530 days). Causes of death in the different transplant platforms are shown in Table 4.

The cumulative incidence of NRM was similar in both groups ($P = 1.0$) (Figure 3; Table 3). For patients in the sUCBT cohort, the incidence of NRM at 30 days, 100 days, 180 days, and 5 years was 7%, 13%, 18%, and 36%, respectively, whereas for patients in the Haplo-Cord cohort was 3%, 17%, 25%, and 35%, respectively. In multivariable analysis, early disease stage at time of transplantation (HR, 1.7; 95% CI, 1.1-2.7; $P = .02$) and non-TBI conditioning regimens (HR, 2.5; 95% CI, 1.4-4.3; $P = .001$) were associated with improved NRM (HR, 1.7; 95% CI, 1.1-2.6; $P = .03$). The 5-year cumulative incidence of NRM was 30% vs 32% ($P = .6$) for patients in early stage, and 44% vs 39% ($P = .7$) for patients in more advanced phase for the sUCBT and Haplo-Cord cohorts, respectively. Five-year NRM was 59% vs 32% ($P = .03$) for patients conditioned with TBI- or busulfan-based regimens, respectively.

For patients with AML, the 5-year NRM was 39% for patients in the sUCBT cohort and 24% in the Haplo-Cord ($P = .1$) and 29% vs 23% ($P = .7$) for patients in first CR, respectively. In multivariable analysis, more advanced disease stage ($P = .03$) was the only variable independently associated with increased NRM (Table 5).

For patients with ALL, the 5-year NRM was 33% for patients in the sUCBT cohort and 52% in the Haplo-Cord ($P = .05$), and 32% vs

Table 4. Causes of death according to transplant platform

	sUCBT, no. (%)	Haplo-Cord, no. (%)
Relapse	29 (37)	13 (34)
Infections	31 (40)	8 (21)
Viral	10 (13)	3 (8)
Bacterial	12 (15)	3 (8)
Fungal	5 (6)	0
Parasitic	3 (4)	1 (1)
Unknown	1 (1)	1 (1)
GVHD	7 (9)	4 (10)
Secondary malignancy*	5 (6)	0 (0)
Graft failure	2 (3)	4 (10)
Cerebrovascular event	2 (3)	1 (1)
Veno-occlusive disease	1 (1)	2 (5)
Pulmonary toxicity	0 (0)	3 (8)
Multiorgan failure of unknown cause	1 (1)	3 (8)

*Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder in 3 cases; donor-derived AML in 2 cases.

44% ($P = .2$) for patients in first CR, respectively. In multivariable analysis, non-TBI conditioning regimens were associated with improved NRM ($P = .03$) (Table 5). Five-year NRM was 58% vs 33% ($P = .04$) for patients conditioned with TBI- or busulfan-based regimens, respectively.

Relapse

Overall, 33 patients (24%) in the sUCBT cohort relapsed at a median time of 202 days (range, 25-1480 days) and 19 patients (26%) in the Haplo-Cord cohort relapsed at a median time of 194 days (range, 60-1618 days). The cumulative incidence of relapse at 5 years in the sUCBT and Haplo-Cord cohorts was 23% and 28%, respectively ($P = .5$) (Table 3). In multivariable analysis, active disease at time of transplantation (HR, 3.5; 95% CI, 1.9-6.5; $P < .001$) and 6 of 6 HLA match between donor and recipient (HR,

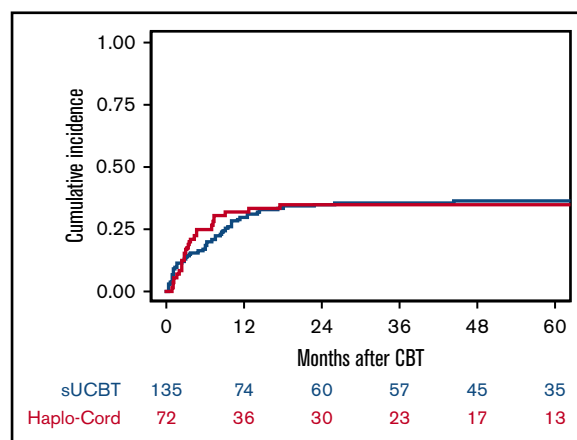


Figure 3. Cumulative incidence of NRM after UCB transplantation with either single-unit or Haplo-Cord platforms.

Table 5. Multivariable analysis of disease-specific outcomes: NRM, relapse risk, and LFS

Outcome	Variable	AML		Variable	ALL	
		Relative risk (95% CI)	P		Relative risk (95% CI)	P
NRM	Transplant platform		.4	Transplant platform		.5
	sUCBT	1		sUCBT	1	
	Haplo-Cord	0.7 (0.2-1.7)		Haplo-Cord	1.4 (0.5-3.8)	
	Disease status		.003	Conditioning regimen		.03
	Complete remission	1		TBI-based	1	
	Relapse/refractory	2.1 (1.1-4.2)		Busulfan-based	0.5 (0.2-0.9)	
Relapse	Transplant platform		.04	Transplant platform		.5
	sUCBT	1		sUCBT	1	
	Haplo-Cord	2.3 (1.1-5.4)		Haplo-Cord	0.6 (0.1-2.8)	
	Disease status		.007	Disease status		.001
	Complete remission	1		Complete remission	1	
	Relapse/refractory	3.2 (1.4-7.4)		Relapse/refractory	4.3 (1.8-10.3)	
	HLA match*		<.001			
	Matched	1				
LFS	Mismatched	0.2 (0.1-0.5)				
	Transplant platform		.7	Transplant platform		.7
	sUCBT	1		sUCBT	1	
	Haplo-Cord	0.9 (0.7-1.8)		Haplo-Cord	0.9 (0.6-1.9)	
	Disease status		<.001	Disease status		<.001
	Complete remission	1		Complete remission	1	
	Relapse/refractory	0.6 (0.4-0.8)		Relapse/refractory	0.3 (0.1-0.5)	
	HLA match*		<.001			
	Matched	1				
	Mismatched	2.5 (1.2-5.3)				
	CD34⁺ cell dose		.004			
	<1 × 10 ⁵ /kg	1				
	≥1 × 10 ⁵ /kg	2.1 (1.3-3.5)				

*HLA class I antigens (A and B) considering the antigen level and class II antigen (DRB1) considering allele-level resolution DNA typing.

3; 95% CI, 1.3-6.7; $P = .007$) were associated with higher relapse risk. The 5-year cumulative incidence of relapse was 20% vs 22% ($P = .6$) for patients in complete remission, and 47% vs 54% ($P = .9$) for patients with active disease at time of transplantation for the sUCBT and Haplo-Cord cohorts, respectively. Five-year cumulative incidence of relapse was 46% vs 23% ($P = .05$) for patients transplanted with HLA-matched or HLA-mismatched grafts, respectively.

For patients with AML, the 5-year cumulative incidence of relapse was 14% for patients in the sUCBT cohort and 37% in the Haplo-Cord cohort ($P = .007$), and 13% vs 26% ($P = .1$) for patients in CR, respectively. In multivariable analysis, 6 of 6 HLA match ($P < .001$), active disease at time of transplantation ($P = .007$), and Haplo-Cord procedure ($P = .04$) were associated with an increased risk of relapse (Table 5).

For patients with ALL, the 5-year cumulative incidence of relapse was 35% for patients in the sUCBT cohort and 15% in the Haplo-Cord cohort ($P = .08$), whereas for those transplanted in CR it was 28% vs 16% ($P = .4$), respectively. In multivariable analysis, the only

variable associated with an increased risk of relapse was advanced disease stage ($P = .001$) (Table 5).

LFS

Fifty-three patients (39%) in the sUCBT cohort and 28 patients (39%) in the Haplo-Cord cohort are alive and leukemia free after UCBT at last follow-up. The overall LFS at 5 years was 37% and 36% for the sUCBT and Haplo-Cord cohorts, respectively ($P = .8$) (Table 3; Figure 4). We observed no impact of the transplant platform on LFS, regardless of UCB cell dose at any cutoff level, even in patients with CB units with $TNC < 1.5 \times 10^7/\text{kg}$. In multivariable analysis, advanced disease status at time of transplantation (HR, 0.5; 95% CI, 0.3-0.7; $P < .001$) and diagnosis of ALL (HR, 0.8; 95% CI, 0.7-0.9; $P = .04$) were associated with a higher risk of treatment failure. The 5-year LFS was 46% vs 41% ($P = .2$) for patients in CR1, 30% vs 38% ($P = .2$) for patients in $\geq \text{CR2}$, and 16% vs 11% ($P = .9$) for those transplanted with active disease in the sUCBT and Haplo-Cord cohorts, respectively. The overall GRFS at 5 years was 35% and 34% for the sUCBT and Haplo-Cord cohorts, respectively ($P = 1.0$).

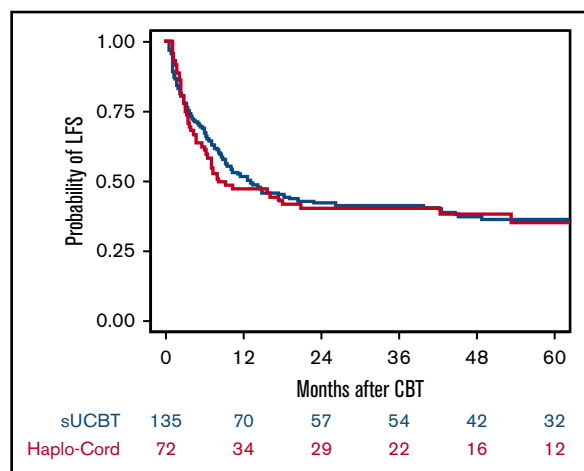


Figure 4. Kaplan-Meier estimate of LFS after UCB transplantation with either single-unit or Haplo-Cord platforms.

The 5-year LFS for patients with AML was 44% in the sUCBT cohort and 37% in the Haplo-Cord cohort ($P = .6$), and 47% vs 47% ($P = .9$) for patients transplanted in first CR, respectively. In multivariable analysis, more advanced disease stage ($P < .001$), 6 of 6 HLA match ($P = .02$), and a lower dose of $CD34^+$ cells ($P = .01$) were independently associated with a lower LFS (Table 5).

The 5-year LFS for patients with ALL was 27% in the sUCBT cohort and 33% in the Haplo-Cord cohort ($P = 1.0$), and 32% vs 36% ($P = .9$) for patients transplanted in CR, respectively. In multivariable analysis, only advanced disease stage ($P < .001$) was independently associated with a lower LFS (Table 5). The 5-year LFS was 29%, 39%, and 9% in patients transplanted in first CR, second or subsequent CR, and more advanced disease stage at time of transplantation, respectively.

Discussion

This study shows that the addition of $CD34^+$ cells from a TPD to a single UCB unit in a myeloablative Haplo-Cord platform significantly enhances the speed of neutrophil and platelet recovery compared with unmanipulated sUCBT in adults with high-risk acute leukemia. Both platforms were valuable strategies that offered similar long-term outcomes. Prolonged LFS could be achieved in a substantial number of patients, especially if transplanted in an early stage of the disease. These data may provide clinically useful information for UCBT in adults with poor-risk acute leukemia.

This retrospective comparison of 2 relatively large series included patients who had also been included in prospective multicenter studies.^{7,8,10,20} These studies were carried out by highly experienced groups that have pioneered both transplant strategies within the Spanish GETH group and received a relatively homogeneous treatment strategy in terms of the conditioning regimen, GVHD prophylaxis, and donor selection.

A significant proportion of patients in both groups received a lower cell dose than the minimum required in most centers.^{21,22} This allowed donor availability for the vast majority of patients for whom donor search was initiated in both strategies. Whether the comparative arm of TBF sUCBT was adequate considering that half of patients received insufficient cell dose according to standard

criteria could be a matter of concern. However, the TBF sUCBT has shown consistently high rates of engraftment and significant transplant outcomes using a lower cell dose content.^{7,8,23} In fact, it showed faster neutrophil recovery and comparable long-term outcomes in a head-to-head comparison with the double-unit UCBT platform from Minnesota.²⁴ Similar findings were subsequently reported in a registry-based study from Eurocord.²⁵ We therefore consider the TBF sUCBT as a valuable comparative arm allowing the use of lower cell dose units. Of note, the $CD34^+$ cell dose was an important determinant of engraftment for sUCBT but had no impact in the Haplo-Cord arm. However, the TNC dose had no influence on any outcome in both platforms and regardless of the cell dose content at any cutoff level, even for lower cell doses, we found no benefit of any transplant platform.

To our knowledge, this is the first comparative study in UCBT that has consistently demonstrated the benefit of an alternative strategy to accelerate hematopoietic recovery compared with the use of unmanipulated sUCBT. The reduction of the median time to neutrophil and platelet recovery in the Haplo-Cord platform (10 and 12 days, respectively) was achieved by unique engraftment kinetics obtained with a relatively simple, rapid, and affordable procedure. This kinetics is characterized by an initial engraftment of the TPD that is ultimately replaced by a permanent UCB engraftment. The fast neutrophil recovery and the presence of a hematopoietic backup from the TPD in case of failure of the UCB graft makes the Haplo-Cord procedure particularly appealing in patients with an underlying infection at time of transplant or with an anticipated high risk of graft failure. Future studies on strategies to improve engraftment, including double-cord SCT and ex vivo expansion techniques, should assess their value by comparing them with the Haplo-Cord platform.

Besides a faster hematopoietic recovery in the Haplo-Cord setting, both platforms offered similar outcomes in terms of engraftment rate, transfusion requirements, days of hospitalization, NRM, relapse, and survival rates. The lack of impact of a faster engraftment on other outcomes, particularly NRM, is probably multifactorial. NRM rates are comparable to most recent reports in adults in both single-center and registry data for both cohorts.²⁶⁻²⁸ It should be highlighted that around 40% of patients in the Haplo-Cord cohort received TBI-based conditioning that was associated with increased toxicity. In fact, the main cause of death in this cohort was organ toxicity, whereas infection was the main cause of death in the sUCBT cohort. However, severe infections that occur in the post-engraftment period remain an important challenge in both platforms, as it has been previously noted.^{7,9,29} This may suggest a long-lasting impaired immune reconstitution in the setting of ATG-containing regimens that remains the biggest challenge in UCBT. Whether results can be improved by omitting ATG from the conditioning regimen is controversial. A better T-cell recovery with a lower incidence of viral reactivation and death from viral infections has been reported in patients not receiving ATG.³⁰ The delayed T-cell recovery may not be inherent to the UCB graft, but rather due to in vivo T-cell depletion, which potentially does not differ so much from adult donor grafts. However, improved immune reconstitution without ATG is counterbalanced by an increased risk of GVHD.^{30,31} A randomized study is necessary to determine the real impact of ATG on survival for patients undergoing UCBT because retrospective studies have shown conflicting results.^{25,30-32} In addition, the optimal dose, preparation, and timing of ATG are not known. In our

study, both cohorts had different exposures to ATG but their impact could not be assessed.

The observed increase of cGVHD in the sUCBT compared with the Haplo-Cord platform, as well as a trend toward higher rates of aGVHD, deserve some comment. Apart from a potential bias of assessment, given the multicenter nature of the study, the possibility of a protective effect of the TPD cells in the Haplo-Cord procedure facilitating immune tolerance cannot be ruled out. In this respect, CD34⁺ cells from the third-party graft may exert a veto effect, preventing the graft-versus-host-like reactions of CB lymphocytes.³³ The higher incidence of cGVHD observed in the sUCBT cohort may explain, at least in part, the reduction in the relapse risk for patients with AML. A strong association of GVHD and relapse risk in UCBT in AML and ALL has been recently confirmed in a large study from the Japanese registry.³⁴ Nevertheless, an alternative hypothesis could also be an underestimation of the cumulative incidence of relapse in AML patients in the sUCBT cohort due to the occurrence of more competing events.³⁵

Overall, long-term LFS was encouraging for this high-risk population, with advanced disease stage and diagnosis of ALL being the variables associated with worse outcome. In patients with AML, the CD34⁺ cell dose and HLA mismatch were also strong predictors of survival, independent of the disease stage. This is especially interesting because these variables can be conveniently modified in the UCB unit selection process. The benefit of a higher number of CD34⁺ cells has been recognized from early studies with single-cord SCT.³⁶ The higher relapse rate observed in AML recipients of HLA-matched units compared with those with HLA-mismatched grafts deserves some comment. This enhanced

graft-versus-leukemia effect of HLA disparity has been reported in several AML studies with different platforms,³⁷⁻⁴⁰ which challenges the current recommendations for UCB unit selection. To address this important issue, disease-specific prospective trials are needed.

In conclusion, in the context of specific treatment platforms, sUCBT and Haplo-Cord are both valuable procedures for adult patients with high-risk acute leukemia with similar survival outcomes. Haplo-Cord shortened time to neutrophil and platelet recovery compared with sUCBT. Further studies are needed to improve immune reconstitution and other clinically significant outcomes using cost-effective approaches.

Authorship

Contribution: J.S., M.K., G.F.S., M.A.S., J.L.D.-M., and R.C. conceived the study and interpreted the data; J.S. and M.K. wrote the paper; J.S. and P. Balsalobre performed the statistical analyses; and G.B., M.A.S., P. Balsalobre, I.L., J.L.P., C.S., R.D., C.F., J.G., C.M., P. Barba, I.B., M.J.P., R.M., J.M., C.R., A.d.I.I., J.L.D.-M., G.F.S., and R.C. reviewed the manuscript and contributed to the final draft.

Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

A complete list of the members of the GETH appears in the supplemental appendix.

Correspondence: Jaime Sanz, Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Avinguda Fernando Abril Martorell, 106, 46026 Valencia, Spain; e-mail: sanz_jai@gva.es.

References

1. Rocha V, Crotta A, Ruggeri A, et al; Eurocord Registry. Double cord blood transplantation: extending the use of unrelated umbilical cord blood cells for patients with hematological diseases. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23(2):223-229.
2. Thompson PA, Rezvani K, Hosing CM, et al. Umbilical cord blood graft engineering: challenges and opportunities. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(suppl 2):S55-S62.
3. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Cord blood transplants: early recovery of neutrophils from co-transplanted sibling haploidentical progenitor cells and lack of engraftment of cultured cord blood cells, as ascertained by analysis of DNA polymorphisms. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(4): 355-363.
4. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34⁺ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp Hematol*. 2003;31(6):535-544.
5. Kwon M, Martínez-Laperche C, Balsalobre P, et al. Early peripheral blood and T-cell chimerism dynamics after umbilical cord blood transplantation supported with haploidentical cells. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):212-218.
6. Liu H, Rich ES, Godley L, et al. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood*. 2011;118(24):6438-6445.
7. Sanz J, Boluda JCH, Martín C, et al; Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH). Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiopeta, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(10):1287-1293.
8. Sanz J, Picardi A, Hernández Boluda JC, et al; GETH and GITMO. Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on outcomes after myeloablative single-unit umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(9):1387-1392.
9. Kwon M, Balsalobre P, Serrano D, et al. Single cord blood combined with HLA-mismatched third party donor cells: comparable results to matched unrelated donor transplantation in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):143-149.
10. Bautista G, Cabrera JR, Regidor C, et al. Cord blood transplants supported by co-infusion of mobilized hematopoietic stem cells from a third-party donor. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(5):365-373.
11. Buño I, Nava P, Simón A, et al. A comparison of fluorescent in situ hybridization and multiplex short tandem repeat polymerase chain reaction for quantifying chimerism after stem cell transplantation. *Haematologica*. 2005;90(10):1373-1379.

12. Moscardó F, Sanz J, Senent L, et al. Impact of hematopoietic chimerism at day +14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009;94(6):827-832.
13. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999;18(6):695-706.
14. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat*. 1988;16(3):1141-1154.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-481.
16. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):163-170.
17. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34(2):187-220.
18. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496-509.
19. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
20. Kwon M, Bautista G, Balsalobre P, et al. Haplo-cord transplantation using CD34+ cells from a third-party donor to speed engraftment in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):2015-2022.
21. Lee SJ, Kamani N, Confer DL. Principles and tools for selection of umbilical cord blood and unrelated adult donor grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 suppl 1):112-119.
22. Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood*. 2011;117(8):2332-2339.
23. Moscardó F, Sanz J, Carbonell F, et al. Effect of CD8⁺ cell content on umbilical cord blood transplantation in adults with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1744-1750.
24. Sanz J, Wagner JE, Sanz MA, et al. Myeloablative cord blood transplantation in adults with acute leukemia: comparison of two different transplant platforms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(12):1725-1730.
25. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H, et al; Eurocord and Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group. Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*. 2014;28(4):779-786.
26. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al; Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Netcord, Eurocord, and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2014;123(1):133-140.
27. Scaradavou A, Brunstein CG, Eapen M, et al. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood*. 2013;121(5):752-758.
28. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al; Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood*. 2009;113(8):1631-1638.
29. Sanz J, Cano I, González-Barberá EM, et al. Bloodstream infections in adult patients undergoing cord blood transplantation from unrelated donors after myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):755-760.
30. Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome. *Blood*. 2014;123(1):126-132.
31. Ponce DM, Eapen M, Sparapani R, et al. In vivo T cell depletion with myeloablative regimens on outcomes after cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2173-2179.
32. Pascal L, Mohty M, Ruggeri A, et al. Impact of rabbit ATG-containing myeloablative conditioning regimens on the outcome of patients undergoing unrelated single-unit cord blood transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):45-50.
33. van Besien K, Hari P, Zhang M-J, et al. Reduced intensity haplo plus single cord transplant compared to double cord transplant: improved engraftment and graft-versus-host disease-free, relapse-free survival. *Haematologica*. 2016;101(5):634-643.
34. Kanda J, Morishima Y, Terakura S, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*. 2017;31(3):663-668.
35. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(6):648-653.
36. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*. 2002;100(5):1611-1618.
37. Wagner JE Jr, Eapen M, Carter S, et al; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1685-1694.
38. Sanz J, Jaramillo FJ, Planelles D, et al. Impact on outcomes of human leukocyte antigen matching by allele-level typing in adults with acute myeloid leukemia undergoing umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):106-110.
39. Brunstein CG, Petersdorf EW, DeFor TE, et al. Impact of allele-level HLA mismatch on outcomes in recipients of double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):487-492.
40. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, et al; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013;98(5):814-822.

TRABAJO 2.

Trasplante Haplo-Cord en comparación con el trasplante de donante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante en pacientes con LMA

RESUMEN

El estudio analiza los resultados de los pacientes sometidos a sangre del cordón umbilical mieloablativo o trasplante de células madre hemopoyéticas haploidénticas en España. 51 pacientes sometidos a TPH de sangre del cordón umbilical junto con células de un donante auxiliar (Haplo-Cord) entre 1999 y 2012, y 36 pacientes recibieron un TPH haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante (Haplo-PTCY) entre 2012 y 2014 en centros GETH. La cohorte de Haplo-Cord incluyó una mayor proporción de pacientes de alto riesgo en relación con su enfermedad y en quienes se utilizó de forma más frecuente irradiación corporal total en el régimen de acondicionamiento. Los pacientes de la cohorte Haplo-PTCY presentaron scores más altos de índice de comorbilidad pre-trasplante.

La incidencia acumulada de prendimiento de neutrófilos fue del 97% en el grupo Haplo-cord y del 100% en el grupo Haplo-PTCY, alcanzado en una mediana de 12 y 17 días, respectivamente ($p = 0,01$). La tasa de EICH aguda grado II – IV fue significativamente mayor en el grupo Haplo-PTCY (9,8% vs 29%, $p = 0,02$) así como la tasa de EICH crónica (20% vs 38%, $P = 0,03$). Con un seguimiento mediano de 61 meses para el grupo Haplo-cord y 26 meses para la cohorte Haplo-PTCY, la supervivencia global a los 2 años fue 55% y 59% ($p = 0,66$), la supervivencia libre de eventos fue del 45% frente al 56% ($p = 0,46$), la tasa de recidiva fue del 27% frente al 21% ($p = 0,79$), y la mortalidad no relacionada con recaída fue del 17% frente al 23% ($p = 0,54$), respectivamente. Esta experiencia multicéntrica muestra que el trasplante Haplo-cord y el trasplante Haplo-PTCY ofrecen alternativas válidas para pacientes con LMA. El prendimiento de neutrófilos fue más rápido en la cohorte Haplo-Cord, con tasas de supervivencia similares, pero tasas de EICH más altas después de trasplante haploidéntico.

ORIGINAL ARTICLE

Haplo-Cord transplantation compared to haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide in patients with AML

M Kwon^{1,2}, G Bautista³, P Balsalobre^{1,2}, I Sánchez-Ortega⁴, P Montesinos⁵, A Bermúdez⁶, A de Laiglesia³, P Herrera⁷, C Martín⁸, K Humala⁹, A Zabalza¹⁰, M Torres¹¹, L Bento¹², LL Corral¹³, I Heras¹⁴, D Serrano^{1,2}, I Buño^{1,2}, J Anguita^{1,2}, C Regidor³, R Duarte³, R Cabrera³, J Gayoso^{1,2,15} and JL Díez-Martín^{1,2,15} on behalf of Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH)

For patients with AML, the best alternative donor remains to be defined. We analyze outcomes of patients who underwent myeloablative umbilical cord blood or haploidentical hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Spain. Fifty-one patients underwent single umbilical cord blood transplantation supported by a third party donor (Haplo-Cord) between 1999 and 2012, and 36 patients received an haploidentical HSCT with post-transplant cyclophosphamide (PTCY–haplo) between 2012 and 2014 in GETH centers. The Haplo-Cord cohort included a higher proportion of patients with high disease risk index and use of TBI in the conditioning regimen, and hematopoietic cell transplantation–age Comorbidity Age Index was higher in PTCY–haplo patients. Cumulative incidence of neutrophil engraftment was 97% in the Haplo-Cord and 100% in the PTCY–haplo group, achieved in a median of 12 and 17 days, respectively ($P=0.01$). Grade II–IV acute GvHD rate was significantly higher in the PTCY–haplo group (9.8% vs 29%, $P=0.02$) as well as chronic GvHD rates (20% vs 38%, $P=0.03$). With a median follow-up of 61 months for the Haplo-Cord group and 26 months for the PTCY–haplo cohort, overall survival at 2 years was 55% and 59% ($P=0.66$), event-free survival was 45% vs 56% ($P=0.46$), relapse rate was 27% vs 21% ($P=0.79$), and non-relapse mortality was 17% vs 23% ($P=0.54$), respectively. In this multicenter experience, Haplo-Cord and PTCY–haplo HSCT offer valid alternatives for patients with AML. Neutrophil engraftment was faster in the Haplo-Cord cohort, with similar survival rates, with higher GvHD rates after haploidentical HSCT.

Bone Marrow Transplantation advance online publication, 27 March 2017; doi:10.1038/bmt.2017.36

INTRODUCTION

In the absence of an HLA-matched donor, alternative donors may be considered for patients with AML in need of an allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT). Alternative donor sources include unrelated umbilical cord blood (UCB) and mismatched family members (haploidentical donor). Unrelated UCB is considered one of the front-line stem cells sources for high-risk patients lacking access to a suitable adult donor.¹ Cumulative experience in adult patients showed low rates of GvHD with potent GvL effects, especially in patients with minimal residual disease.² The infusion of a single UCB unit together with a limited number of mobilized CD34⁺-selected peripheral blood (PB) stem cells from an HLA-mismatched third party donor (TPD), named dual or Haplo-Cord HSCT, has shown to significantly reduce the post-transplantation period of neutropenia compared to single UCB transplantation, mostly using units with relatively low cell content.^{3–5} Haplo-Cord HSCT has shown overall and leukemia-free survival rates comparable to those obtained with HLA-matched donors in adult patients.^{6,7}

Haploidentical donors represent a valid donor source for patients who may benefit from allogeneic HSCT. Several strategies have been developed in order to overcome the high rates of GvHD and graft failure obtained from early attempts at using T-cell replete grafts from haploidentical donors using conventional preparative regimens.⁸ However, T-cell depletion in adult patients is associated with slow immune reconstitution leading to a high frequency of infections and a high disease recurrence rate.⁹ More recently, strategies using T-cell replete grafts with reduced intensity conditioning (RIC) and post-transplant high-dose cyclophosphamide (PTCY) as GvHD prophylaxis have been developed.¹⁰ This approach has demonstrated promising results, especially for patients with lymphoproliferative disease.^{11,12}

Results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched-related bone marrow or unrelated double UCB grafts after reduced intensity conditioning showed higher relapse rates after haploidentical SCT and higher non-relapse mortality (NRM) after double UCB transplantation, with comparable survival

¹Department of Hematology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ²Department of Hematology, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ³Department of Hematology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; ⁴Department of Hematology, Hospital Duran i Reynals, Barcelona, Spain; ⁵Department of Hematology, Hospital U. La Fe, Valencia, Spain; ⁶Department of Hematology, Hospital Universitario Marqués Valdecilla, Santander, Spain; ⁷Department of Hematology, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain; ⁸Department of Hematology, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁹Department of Hematology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ¹⁰Department of Hematology, Complejo Hospitalario Navarra, Pamplona, Spain; ¹¹Department of Hematology, Hospital Universitario Gran Canaria Dr Negrín, Las Palmas, Spain; ¹²Department of Hematology, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, Spain; ¹³Department of Hematology, Hospital Clínico Universitario Salamanca, Murcia, Spain; ¹⁴Department of Hematology, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain and ¹⁵Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain. Correspondence: Dr M Kwon, Department of Hematology, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo 46, Madrid 28007, Spain. E-mail: mi.kwon@salud.madrid.org

Received 25 September 2016; revised 4 January 2017; accepted 12 January 2017

rates.¹³ Other groups have introduced a myeloablative conditioning regimen in high-risk patients that may decrease the high relapse rate associated to haploidentical reduced intensity conditioning platforms.¹⁴

The objective of this study was to analyze toxicity and survival rates of adults with AML who underwent either Haplo-Cord HSCT or haploidentical HSCT with post-transplant cyclophosphamide (PTCY-haplo HSCT) using myeloablative, busulfan-based, conditioning regimens in Spain.

PATIENTS AND METHODS

Eligibility

The study was approved by the institutional review board of each center and all donors and recipients gave written informed consent.

The study included adult patients with AML undergoing Haplo-Cord or PTCY-haplo HSCT with a minimum follow-up of 6 months after transplantation.

Graft selection and processing

For Haplo-Cord transplants, UCB units a match of at least four out of six HLA loci considering low resolution for HLA-A and HLA-B and high resolution for HLA-DR was required. UCB units with a minimum of 2×10^7 total nucleated cells/kg and 1×10^5 CD34⁺ cells/kg were preferable. Donors of the HLA-mismatched CD34⁺ cells were sought among patients' first-degree relatives. If no relatives were available, an unrelated individual was selected as donor. Selection of mobilized CD34⁺ cells was performed by positive immunomagnetic procedures (CliniMACS, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) to obtain a final product with $2.5\text{--}3 \times 10^6$ CD34⁺ cells/kg and $< 1 \times 10^4$ CD3⁺ cells/kg of recipient body weight, as previously described.³

Within the PTCY-haplo HSCT cohort, potential first-degree family members were typed at the HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DRB1 loci at an intermediate resolution level. Donors were preferably excluded if anti-HLA antibodies against donor HLA antigens were present in the recipient.

Conditioning regimen and GvHD prophylaxis

The conditioning regimen for Haplo-Cord transplants has been previously described.⁷ Briefly, patients received fludarabine 30 mg/m² (days -8 to -5), cyclophosphamide 60 mg/kg (days -4 and -3) and IV busulfan 3.2 mg/kg (days -6 and -5) or 10 Gy of fractionated TBI. Antithymocyte globulin 2 mg/kg on days -2 and -1. UCB cells were infused on day 0 followed by the TPD cells either the same day or on day +1. As GvHD prophylaxis, patients received cyclosporine A from day -5, and methylprednisolone 1–2 mg/kg from day -2, tapered until suspension on day +10 to +14. In the absence of GvHD manifestations, cyclosporine A was tapered when full cord blood (CB) engraftment was achieved or from day +50. G-CSF was administered subcutaneously 5 mg/kg per day from day +1 until neutrophil recovery.

Conditioning regimen for haploidentical transplants included fludarabine 40 mg/m² for 4 days and IV busulfan 3.2 mg/kg for 3 or 4 days. GvHD prophylaxis was performed with IV cyclophosphamide 50 mg/kg on days +3 and +4 followed by cyclosporine A and mycophenolate mofetil from day +5. In the absence of GvHD manifestations, mycophenolate mofetil was stopped at day +35 and cyclosporine A was tapered from day +50. G-CSF was administered subcutaneously 5 mg/kg/ per day from day +5 until neutrophil recovery.

Pre- and post-transplant evaluation

Response to therapy before and after transplantation followed the National Cancer Institute criteria, revised by the International Working Group in AML.¹⁵ Patients were stratified according to the disease risk index.¹⁶

Pre-transplant comorbidities were recorded using the hematopoietic cell transplantation–Comorbidity Age Index (HCT–CI).¹⁷ Chimerism was determined by quantitative analysis of informative microsatellite DNA polymorphisms as previously described.¹⁸ Acute GvHD was scored according to the published consensus criteria.¹⁹ Chronic GvHD (cGvHD) was scored according to the NIH Consensus Development Project.²⁰

Definitions

Myeloid engraftment was defined as an ANC of 0.5×10^9 /L or greater for 3 consecutive days. Platelet engraftment was defined as a platelet count of 20×10^9 /L or higher, without transfusion support, for 3 consecutive days. Patients who survived more than 30 days after transplantation and who failed to achieve myeloid engraftment were considered as graft failures. Diagnosis of disease recurrence was based on clinical and pathological criteria.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median and either range or interquartile range (25th and 75th percentiles). Qualitative variables were expressed as frequency and percentage. χ^2 was used to test for the association between qualitative variables. Comparability of the two cohorts (Haplo-Cord and PTCY-haplo HSCT) for the main prognostic features was tested with *t*-test. NRM, disease relapse or progression, overall survival, and event-free survival were defined as primary end points. Relapse, toxic death and second transplant due to graft failure were considered events. Estimates of event-free survival and overall survival were calculated using the Kaplan–Meier method, including 95% confidence interval (95% CI). Cumulative incidence curves and competing risk regression were performed as alternatives to Cox regression for survival data in the presence of competing risks.²¹ In our case, competitor events were death and any other occurrence that prevents the appearance of the event under study. This model estimates the hazard ratio known as subdistribution hazard or subhazard ratio. For the cumulative incidence estimate of neutrophil recovery, death before day +30 was considered a competing event. For the cumulative incidence of platelet engraftment and full donor chimerism, death and retransplantation due to graft failure were considered competing events. NRM and relapse were considered competing events for each other, in addition to retransplantation for both of them. Except for the cumulative incidence, all calculations were made with SPSS (IBM, SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, USA).

RESULTS

Patients

Fifty-one adult patients with AML underwent a Haplo-Cord HSCT between 1999 and 2012 in GETH centers. Median weight of these patients was 71 kg (range 53–111). On the other hand, 36 patients with AML underwent a PTCY-haplo HSCT between 2012 and 2014. Characteristics of both groups are shown in Table 1. In the Haplo-Cord group 27 patients (53%) were transplanted in first CR (CR1) and 16 (31%) patients had active disease. Thirty-eight transplants (75%) were performed with the busulfan-based preparative regimen and 13 (25%) patients received TBI-based conditioning. Within the PTCY-haplo group, 28 patients (77%) were transplanted in CR1 and 5 (14%) had active disease. All patients received busulfan as part of conditioning regimen, 14 (39%) received busulfan 3.2 mg/kg per day for 3 days and 22 (61%) for 4 days.

There were significant differences between both the groups in disease risk index (higher in the Haplo-Cord patients, $P=0.009$), age hematopoietic cell transplantation–Comorbidity Age Index (higher in PTCY-haplo patients, $P=0.01$) and the use of TBI in the conditioning regimen (25% of Haplo-Cord patients, $P=0.003$).

Graft features

In the Haplo-Cord group, the median numbers of post-processing CB total nucleated cells and CD34⁺ cells were 2.3×10^7 /kg (range 1.3–6.0) and 1.5×10^5 /kg (range 0.4–3.3), respectively (Table 1). The HLA-mismatched TPD was a sibling in 54%, another haploidentical relative (son in 16%, father in 5% and mother in 1 case) and an unrelated individual in 21%. The median number of the infused TPD CD34⁺ cells was 2.6×10^6 /kg (range 0.8–11.6), with a median number of CD3⁺ cells of 0.25×10^4 /kg (range 0.02–1.5).

Table 1. Characteristics of patients and transplants

	Haplo-Cord N = 51	PTCY-haplo N = 36	P-value
Age, years (range)	39 (16–64)	38 (21–65)	0.3
Sex, male, no (%)	28 (55)	21 (58)	0.4
Disease status at transplant, no. (%)			
CR1	27 (53)	28 (77)	0.2
CR > 1	8 (16)	3 (8)	
Active disease	16 (31)	5 (14)	0.1
Disease Risk Index			
Low	9 (18)	8 (22)	0.009
Intermediate	13 (25)	19 (53)	
High/very high	29 (57)	9 (25)	
Previous transplant, no. (%)			
Auto/Allo	4 (8)/0	5 (13)/2 (5)	0.4
Age HCT–CI			
0–2	46 (90)	25 (70)	0.01
≥ 3	5 (10)	11 (30)	
Conditioning, no. (%)			
BU–FDR	0	36 (100)	—
TBI containing regimen	13 (25)	0	0.003
BU–FDR–CY	38 (75)	0	—
ATG containing regimen	51 (100)	0	—
GvHD prophylaxis, no. (%)			
CsA+steroids	51 (100)	0	—
PTCY+CNI+MMF	0	36 (100)	—
CB cells, median (range) ^a			
TNC × 10 ⁷ /kg	2.3 (1.3–6.0)	—	
CD34 ⁺ × 10 ⁵ /kg	1.5 (0.4–3.3)	—	
Third party donor cells, median (range) ^b			
CD34 ⁺ × 10 ⁶ /kg	2.6 (0.8–11.6)	—	
CD3 ⁺ × 10 ⁴ /kg	0.25 (0.02–1.5)	—	
Haplo PB cells, median (range) ^b			
CD34 ⁺ × 10 ⁶ /kg	—	5.4 (2.7–9.2)	
CB HLA match, no. (%)			
6/6	4 (8)	—	
5/6	14 (27)	—	
4/6	30 (59)	—	

Abbreviations: ATG = antithymocyte globulin; BU = busulfan; CB = cord blood; CNI = calcineurin inhibitor; CsA = cyclosporine A; Cy = cyclophosphamide; FDR = fludarabine; HCT–CI = hematopoietic cell transplantation–Comorbidity Age Index; MMF = mycophenolate mofetil; PB = peripheral blood; PTCY = post-transplant cyclophosphamide; TNC = total nucleated cells. ^aAfter processing, before cryopreservation. ^bInfused cells; CR1, first CR.

For the PTCY-haplo group, the source of stem cells was mobilized PB in 97% and bone marrow in 3%. The haploidentical donor was a sibling in 36%, a son/daughter in 30%, the mother in 19% and the father in 14%.

Engraftment and chimerism

In the Haplo-Cord HSCT group, the cumulative incidence of myeloid engraftment at 30 days was 97% (Figure 1), with a median time to engraftment of 12 days (range 9–31). The cumulative incidence of platelet recovery at 60 days was 82% (95% CI, 72–94), with a median time of platelet engraftment of 35 days (range 12–

105). All patients showed PB mixed chimerism on days +7 and +14, with variable percentages of UCB and TPD cells. The cumulative incidence of full UCB chimerism was 68% achieved in a median of 69 days (range 15–365). Five cases in the Haplo-Cord HSCT group showed cord blood graft failure with engraftment of third party cells only, three cases among them were due to poor viability of cord blood cells. All cases were rescued with a second transplant.

In the PTCY-haplo group, the cumulative incidence of myeloid engraftment at 30 days was 100% (Figure 1), with a median time to engraftment of 17 days (range 12–29), significantly slower compared to Haplo-Cord myeloid engraftment ($P=0.01$). The cumulative incidence of platelet recovery at 60 days was 72% (95% CI, 59–89), with a median time of platelet engraftment of 29 days (range 11–131). Cumulative incidence of full-donor chimerism was 97% in a median of 28 days (range 13–147). One patient from the PTCY-haplo cohort showed secondary graft failure rescued with a CD34⁺ cell boost performed on day +80 after transplantation.

GvHD

The cumulative incidence of grades II–IV acute GvHD at day +180 was 9.8% (95% CI, 4–23) and 29% (95% CI, 17–50) for Haplo-Cord and PTCY-haplo groups ($P=0.02$), respectively (Figure 2). The 2-year cumulative incidence of cGvHD was 20% (95% CI, 9–42) and 38% (95% CI, 21–68), respectively ($P=0.03$), with a cumulative incidence of extensive cGvHD of 9% (95% CI, 3–26) and 16% (95% CI, 4–64), respectively ($P=0.66$). In addition, three patients from the PTCY-haplo group developed severe GvHD following donor lymphocyte infusion performed due to relapse.

Survival and relapse

With a median follow-up of 61 months (interquartile range 37–108) for the Haplo-Cord group and 26 months (interquartile range 16–43) for the PTCY-haplo group, estimated 2 years overall survival and event-free survival were 55% (95% CI, 41–69) vs 59% (95% CI, 42–76), and 45% (95% CI, 31–59) vs 56% (95% CI, 40–73), respectively (Figure 2). Differences in overall survival and event-free survival were found not statistically significant between both cohorts (Figure 2). The cumulative incidence of relapse at 2 and 3 years was 27% (95% CI, 17–43) and 29% (95% CI, 19–45) in the Haplo-Cord group, and 21% (95% CI, 11–41) and 30% (95% CI, 17–53) in the PTCY-haplo group ($P=0.79$; Figure 2).

NRM, infections and toxicity

Cumulative incidence of NRM at 1 and 2 years was 15% (95% CI, 8–30) and 17% (95% CI, 10–32) for the Haplo-Cord group, and 23% (95% CI, 12–42) for the PTCY-haplo group ($P=0.54$; Figure 2), respectively. In the Haplo-Cord group, non-relapse deaths were due to infections in six patients (two CMV, one bacteria, one non-documented, one trypanosomiasis, one toxoplasmosis), veno-occlusive disease in two patients and cGvHD in one patient. In the PTCY-haplo group non-relapse-related deaths were due to infections in six cases (two invasive fungal infection, two bacteria, one CMV, one viral hemorrhagic cystitis), severe intestinal hemorrhage in one case, and other in one patient.

More patients in the PTCY-haplo group showed CMV reactivation in the first 180 days after transplant compared to the Haplo-Cord cohort (23% vs 55%; $P=0.04$), with no differences in CMV disease rates (6%). The remaining infectious events showed similar incidence rates in the Haplo-Cord and PTCY-haplo groups, including bacterial infections (31% vs 20%; $P=0.3$), probable and proven fungal infections (10% vs 25%; $P=0.1$), EBV post-transplantation lymphoproliferative disease (0.2% vs 0.3%; $P=0.8$) and viral hemorrhagic cystitis (14% vs 19%; $P=0.5$), respectively. Similarly, there were no differences in the frequency

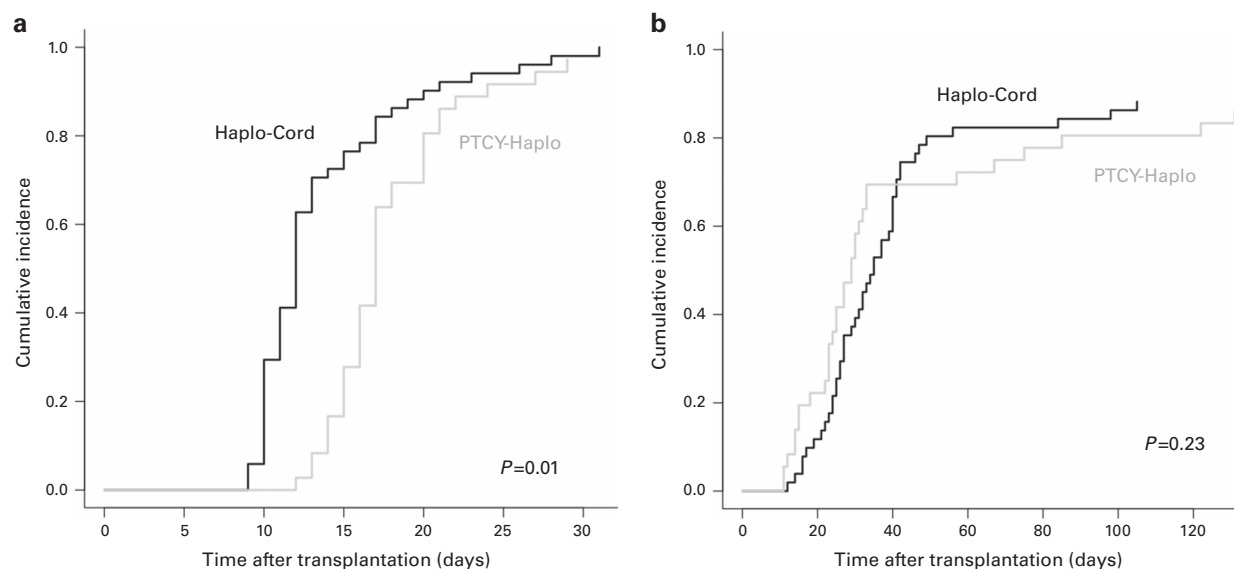


Figure 1. Cumulative incidence of neutrophil (a) and platelet (b) engraftment in Haplo-Cord and PTCY-haplo transplants. A full color version of this figure is available at the *Bone Marrow Transplantation* journal online.

of hepatic veno-occlusive disease between both cohorts (6% vs 10%; $P=0.6$).

DISCUSSION

For patients with AML in need of an allogeneic HSCT without a suitable HLA-identical donor, the choice of alternative stem cells remains controversial. Although alternative donors have advantages and drawbacks in terms of the rapidity of obtaining stem cells, efficacy and tolerability, the criteria for selecting one alternative donor over others are not well established. Unrelated UCB is considered one of the front-line stem cell sources for high-risk patients lacking access to a suitable adult donor.¹ Advantages include rapid availability and less stringent HLA-match requirements than that for adult grafts. A major limitation when considering UCB transplantation in the adult setting is the prolonged neutropenia due to inadequate UCB total nucleated cell content. The infusion of a single UCB unit together with a limited number of mobilized CD34⁺-selected PB stem cells from an HLA-mismatched TPD provides the fastest neutrophil engraftment among the different strategies developed in order to reduce the post-transplant neutropenia period after UCB transplantation.^{3–5}

On the other hand, advantages of haploidentical donors include immediate and almost universal availability, avoidance of unrelated donor search costs and the availability for potential post-transplantation cellular therapy. The strategy of using unmanipulated bone marrow from haploidentical-related donors followed by PTCY has been shown to offer adequate GvHD prophylaxis through a relative simple procedure.¹⁰ However, high relapse rates particularly in the reduced intensity conditioning regimen setting remain an issue.¹³

This is the first study comparing adult patients with AML undergoing Haplo-Cord HSCT and PTCY-haplo HSCT. All patients received a myeloablative conditioning regimen. Patient features were well balanced between both cohorts in terms of demographic features (Table 1). However, besides the different transplant periods, a significantly higher proportion of patients of the Haplo-Cord group was transplanted with higher-risk disease and a significant proportion received TBI in the conditioning regimen, whereas a higher proportion of patients in the PTCY-Haplo group showed higher comorbidity index before transplant.

With significantly longer median follow-up of the Haplo-Cord cohort (61 vs 26 months), survival results were comparable in both Haplo-Cord and PTCY-haplo HSCT groups. As previously reported, Haplo-Cord HSCT offered high rates of neutrophil engraftment in AML patients achieved in a short median time, comparable to those obtained from adult donors.⁷ ANC recovery rates were similar in both Haplo-Cord and PTCY-haplo groups, with significantly faster neutrophil engraftment for the Haplo-Cord transplants (12 vs 17 days). In the Haplo-Cord HSCT cohort, CB graft failure rate was 9%. Poor post-thaw CB viability has been most likely related to CB graft failure in the three out of the five cases. Of note, sustained TPD myeloid engraftment allowed salvage transplantation in all cases. This highlights the relevance of UCB selection criteria other than cellular content and HLA matching. Adequate units should be carefully selected taking into account various factors including colony forming units and bank of origin. In the PTCY-haplo HSCT group, using mainly PB as graft source, there were no primary graft failure cases despite the high degree of HLA mismatch, although one patient showed secondary failure rescued with a CD34⁺ cell boost.

Using a myeloablative conditioning regimen based on IV busulfan, PTCY-haplo HSCT seem to offer similar relapse rates in patients with AML compared to Haplo-Cord HSCT. However, a significant shorter follow-up in the PTCY-haplo HSCT group and the inclusion of higher-risk patients in the Haplo-Cord HSCT cohort compels to take these results cautiously.

The PTCY-haplo HSCT approach using mainly PB as graft source showed acute grades II–IV GvHD and cGvHD rates comparable to those reported by other series using myeloablative conditioning and bone marrow.²² However, compared to the Haplo-Cord HSCT cohort, acute and cGvHD rates were significantly higher in the PTCY-haplo group, and extensive cGvHD rates showed a higher tendency. Furthermore, as previously reported, Haplo-Cord HSCT offer significant less morbidity derived from GvHD symptoms and its therapy compared to adult donors, maintaining disease control in long-time surviving patients.⁷

Early toxicity, mainly due to infectious complications were not significantly different between both procedures, except for CMV reactivation rates, significantly lower in the Haplo-Cord group. The use of prophylaxis with ganciclovir in the main recruiting center could account for this result.²⁴

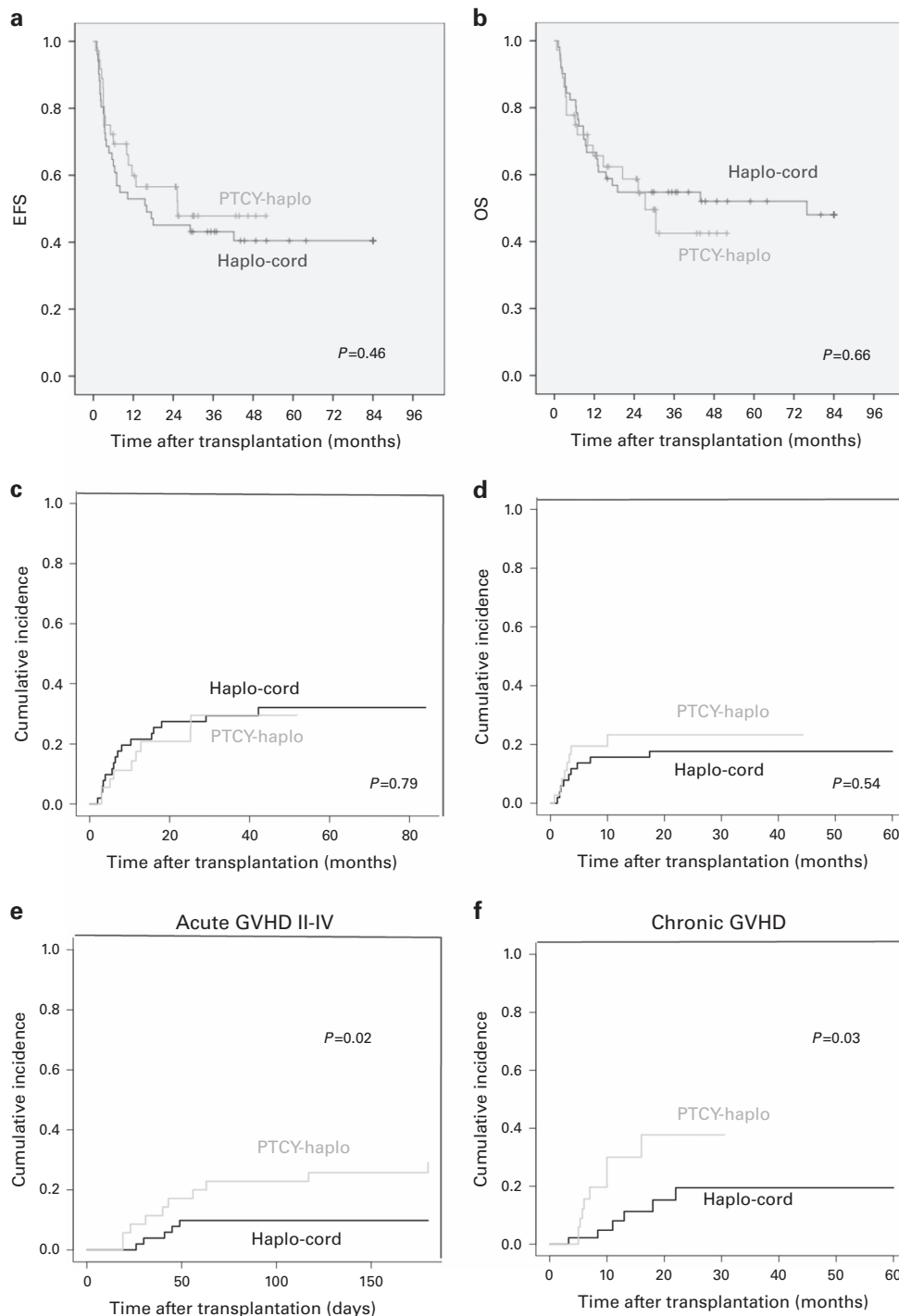


Figure 2. Event-free survival (a), overall survival (b), cumulative incidence of relapse (c), cumulative incidence of non-relapse mortality (d), cumulative incidence of grades II-IV acute GvHD (e) and cGvHD (f) in Haplo-Cord and PTCY-haplo transplants. A full color version of this figure is available at the *Bone Marrow Transplantation* journal online.

This multicenter study confirms the utility of single UCB supported by third party HLA-mismatched donor and haploidentical donors as alternative donor sources in adult patients with high-risk AML using myeloablative conditioning regimens. Survival and NRM rates so far do not benefit one procedure over the other. However, results should be taken cautiously due to significant differences in follow-up. Moreover, a significant proportion of Haplo-Cord procedures was performed from 1999 to 2004 when supportive care and preemptive approaches were poorer or less

standardized. A randomized prospective comparison is needed in this setting to confirm these results.

Other factors and outcomes should be also taken into account in order to select the appropriate source for each case in the setting of AML. The higher upfront costs of cord blood HSCT may be decreased by an appropriate selection of UCB units in order to avoid graft failure of cord blood cells. Furthermore, costs may be counterbalanced by the costs derived from treatment and support of significant acute and cGvHD in the haploidentical setting.²³

GvHD is a major complication after allogeneic HSCT resulting in variable degrees of morbidity and quality-of-life compromise after transplantation in patients with long-term survival as well as higher rates of NRM.²⁴ Therefore, the impact of significant GvHD in the short and long term should be taken into account in the alternative transplant procedure selection process for each particular case.²⁵ Further prospective studies should address this important issue, taking into account events occurring beyond the immediate post-transplant period such as GvHD and relapse.

In conclusion, UCB supported by TPD cells should remain in the front-line stem cells sources for patients with AML in need of an allogeneic HSCT, especially in patients with high- or very-high-risk AML. On the other hand, haploidentical HSCT using a myeloablative busulfan-based conditioning regimen together with high-dose post-transplant cyclophosphamide is a feasible and valuable alternative for those patients without a suitable donor. Further studies in the AML setting are needed to address thoroughly the advantages of one procedure over the other in terms of cost-effectiveness.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the staff and nurses of all the hematology and transplant units for their care and contributions to making this work possible. We thank Jose Maria Bellón from the Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón for data analysis. This work was partially supported by the Ministry of Economy and Competitiveness ISCIII-FIS grants PI08/1463, PI11/00708, PI14/01731 and RD12/0036/0061, co-financed by ERDF (FEDER) Funds from the European Commission, 'A way of making Europe', as well as grants from the Fundación LAIR, Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH) and Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MK, GB, JG and PB.

Provision of study materials or patients: all authors.

Collection and assembly of data: MK, GB, JG and PB.

Data analysis and interpretation: all authors.

Manuscript writing: MK, GB and PB.

Final approval of the manuscript: all authors.

REFERENCES

- Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood* 2013; **122**: 491–498.
- Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, Flowers ME, Doney K et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N Engl J Med* 2016; **375**: 944–953.
- Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, García-Marco JA, Forés R, Sanjuán I et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34⁺ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp Hematol* 2003; **31**: 535–544.
- Liu H, Rich ES, Godley L, Odenike O, Joseph L, Marino S et al. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood* 2011; **118**: 6438–6445.
- Kwon M, Bautista G, Balsalobre P, Sánchez-Ortega I, Serrano D, Anguita J et al. Haplo-cord transplantation using CD34⁺ cells from a third-party donor to speed engraftment in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; **20**: 2015–2022.
- Sebrango A, Vicuña I, de Laiglesia A, Millán I, Bautista G, Martín-Donaire T et al. Haematopoietic transplants combining a single unrelated cord blood unit and mobilized haematopoietic stem cells from an adult HLA-mismatched third party donor. Comparable results to transplants from HLA-identical related donors in adults with acute leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; **23**: 259–274.

- Kwon M, Balsalobre P, Serrano D, Pérez Corral A, Buño I, Anguita J et al. Single cord blood combined with HLA-mismatched third party donor cells: comparable results to matched unrelated donor transplantation in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; **19**: 143–149.
- Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985; **313**: 765–771.
- Ciceri F, Labopin M, Aversa F, Rowe JM, Bunjes D, Lewalle P et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood* 2008; **112**: 3574–3581.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14**: 641–650.
- Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14**: 1279–1287.
- Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014; **49**: 190–194.
- Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011; **118**: 282–288.
- Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1310–1316.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4642–4649.
- Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2014; **123**: 3664–3671.
- Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3249–3256.
- Buño I, Nava P, Simón A, González-Rivera M, Jiménez JL, Balsalobre P et al. A comparison of fluorescent *in situ* hybridization and multiplex short tandem repeat polymerase chain reaction for quantifying chimerism after stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; **90**: 1373–1379.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; **15**: 825–828.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. the 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21**: 389–401.e1.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999; **18**: 695–706.
- Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant* 2015; **50**(Suppl 2): S37–S39.
- Dignan FL, Potter MN, Ethell ME, Taylor M, Lewis L, Brennan J et al. High readmission rates are associated with a significant economic burden and poor outcome in patients with grade III/IV acute GvHD. *Clin Transplant* 2013; **27**: E56–E63.
- Pidalá J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011; **117**: 4651–4657.
- Vaughn JE, Gooley T, Maziarz RT, Pulsipher MA, Bhatia S, Maloney DG et al. Pre-transplant comorbidity burden and post-transplant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2015; **171**: 411–416.

TRABAJO 3.

Trasplante alogénico en pacientes infectados por VIH-1 con trastornos hematológicos de alto riesgo

RESUMEN

El presente estudio analiza la mayor experiencia española en el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH y con neoplasias hematológicas de alto riesgo sometidos a TPH alogénico con distintos tipos de donantes. Se revisan de forma retrospectiva 22 pacientes seropositivos que recibieron un TPH alogénico entre 1999 y 2018 en cinco centros en España. La mediana de edad fue de 44 años. Con un seguimiento mediano de 65 meses (8 – 112), la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos fueron del 46%. La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 14% a los 12 meses y la de recaída fue del 24% a los 24 meses. La tasa de enfermedad de EICH aguda grado II – IV fue del 44%, y la de EICH crónica moderada/grave fue del 41% a los 24 meses. Todos los pacientes recibieron tratamiento antirretroviral combinado. Dos pacientes mostraron toxicidad severa relacionada con la interacción farmacológica con el tratamiento antirretroviral. El 68% de los pacientes mostró complicaciones infecciosas con infecciones de origen viral como la causa más frecuente. Dos pacientes presentaron aspergilosis invasiva y un paciente tuberculosis diseminada. Todos los supervivientes excepto uno, mantuvieron la carga del VIH indetectable en el último seguimiento después del trasplante.

El trasplante alogénico es una terapia eficaz para los pacientes con enfermedades hematológicas de alto riesgo e infección por VIH, logrando supresión del VIH a largo plazo con terapia antirretroviral combinada. Sin embargo, las interacciones medicamentosas con los agentes antirretrovirales, la aparición de la EICH y las frecuentes complicaciones infecciosas suponen un procedimiento complejo en esta población. Pacientes seleccionados infectados por el VIH con neoplasias hematológicas deben ser considerados para el alo-TPH cuando se indique, en centros experimentados.

Allogeneic stem-cell transplantation in HIV-1-infected patients with high-risk hematological disorders

Mi Kwon^{a,b,*}, Rebeca Bailén^{a,b,*}, Pascual Balsalobre^{a,b,h}, Manuel Jurado^c, Arancha Bermudez^d, Jon Badiola^c, Albert Esquirol^e, Pilar Miralles^{f,b}, Elisa López-Fernández^c, Jaime Sanz^g, Lucrecia Yañez^d, Mercedes Colorado^d, José L. Piñana^g, Nieves Dorado^{a,b}, Laura Solán^{a,b}, Carolina Martínez Laperche^{a,b}, Ismael Buño^{a,b}, Javier Anguita^{a,b}, David Serrano^{a,b}, José L. Díez-Martin^{a,b,h}, on behalf of Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH)

Introduction: Although a number of patients with HIV infection and hematological disease have successfully undergone allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT), short and long-term outcomes remain not well known. We report the largest Spanish experience treating HIV-infected adult patients with high-risk hematological malignancies with allogeneic HSCT.

Methods: We retrospectively reviewed 22 HIV-positive patients who received allogeneic HSCT in five centers in Spain.

Results: A total of 22 patients with high-risk hematological malignancies were transplanted between 1999 and 2018. Median age was 44 years. With a median follow-up of 65 months (8–112), overall survival and event-free survival were 46%. Nonrelapse mortality was 14% at 12 months and relapse was 24% at 24 months. Grade II–IV acute graft-versus-host disease (GVHD) rate was 44%, and moderate/severe chronic GVHD rate was 41% at 24 months. All patients received combination antiretroviral therapy. Two patients showed severe toxicity related to drug interaction with antiretroviral therapy. 68% of patients showed infectious complications with viral infections as the most frequent cause. Two patients had invasive aspergillosis and one patient presented disseminated tuberculosis. All survivors except one maintained undetectable HIV load at last follow-up after HSCT.

Conclusion: Allogeneic HSCT is an effective therapy for high-risk hematological malignancies in patients with HIV infection, and long-term HIV suppression with combination antiretroviral therapy is feasible. However, drug interactions with antiretroviral agents, occurrence of GVHD, and frequent infectious complications account for a complex procedure in this population. Selected HIV-infected patients with hematologic malignancies should be considered for allo-HSCT when indicated, in experienced centers.

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
AIDS 2019, **33**:1441–1447

Keywords: allogeneic stem-cell transplantation, antiretroviral therapy, graft-versus-host disease, hematological malignancy, HIV

^aDepartment of Hematology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ^bGregorio Marañón Health Research Institute, Madrid, ^cDepartment of Hematology, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, ^dDepartment of Hematology, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, ^eDepartment of Hematology, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, ^fDepartment of Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ^gDepartment of Hematology, Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, Valencia, and ^hDepartment of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

Correspondence to Mi Kwon, MD, Department of Hematology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain.

Tel: +34 915868443; fax: +34 915868394; e-mail: mi.kwon@salud.madrid.org

* Mi Kwon and Rebeca Bailén contributed equally to the article.

Received: 28 July 2018; revised: 23 December 2018; accepted: 15 January 2019.

DOI:10.1097/QAD.0000000000002209

DISCUSIÓN INTEGRADORA

Ante la ausencia de un donante HLA-compatible, los progenitores de sangre de cordón umbilical han sido y siguen siendo la alternativa más utilizada en numerosos centros en el mundo para pacientes con necesidad de un trasplante alogénico. Durante muchos años, los esfuerzos se han dirigido a mejorar los resultados obtenidos en pacientes adultos y equipararlos a los obtenidos en la población pediátrica, fundamentalmente en términos de mejorar las tasas y velocidad del prendimiento leucocitario, retrasado en adultos por la cantidad limitada de células contenidas en una única unidad de SCU (1-2 logaritmos menos que otras fuentes celulares). El primer trabajo que constituye la presente Tesis Doctoral, compara de forma retrospectiva dos series de pacientes trasplantados con dos aproximaciones diferentes de trasplante de SCU, llevados a cabo por grupos altamente experimentados que han sido pioneros en estrategias de trasplante dentro del grupo español GETH y que han recibido un esquema de tratamiento relativamente homogéneo en términos de régimen de acondicionamiento, profilaxis de la EICH, y de la selección de donantes. Es el primer estudio comparativo publicado en TPH de SCU que ha demostrado consistentemente el beneficio de una estrategia para acelerar la recuperación hematopoyética en comparación con el uso de SCU sin manipulación *ex vivo*. La reducción del tiempo medio hasta prendimiento de neutrófilos y recuperación de plaquetas en la plataforma Haplo-Cord (10 y 12 días, respectivamente) se logró mediante la cinética de injerto única derivada de su composición y fundamento (células CD34+ HLA-incompatibles desprovistas de linfocitos), tras un procedimiento relativamente simple, rápido y asequible. Esta cinética se caracteriza por un injerto inicial de las células del donante auxiliar ("injerto puente") que en última instancia es reemplazado por un injerto permanente de las células de SCU. La rápida recuperación de neutrófilos y la presencia de un injerto hematopoyético de soporte por parte del donante auxiliar en caso de fallo de la SCU hace que el Haplo-Cord sea una estrategia especialmente atractiva en pacientes con infección subyacente

en el momento del trasplante o con un alto riesgo anticipado de fallo del injerto. Este estudio establece, por tanto, la plataforma Haplo-Cord como el comparador a ser utilizado para evaluar estudios enfocados en estrategias para mejorar el injerto, incluyendo el trasplante de doble cordón y las técnicas de expansión celular *ex vivo*.

Por otro lado, la introducción de las dosis altas de ciclofosfamida post-trasplante para la profilaxis de EICH en trasplante de donante HLA-haploidéntico, ha producido una verdadera revolución en el campo del trasplante de donante alternativo. No sólo ha permitido el uso del donante familiar haploidéntico de forma segura y efectiva, a través de un procedimiento sencillo y asequible en comparación con las técnicas de manipulación del injerto *ex vivo*, sino que ha posibilitado el acceso al trasplante alogénico a un número elevado de pacientes en el mundo excluidos de un tratamiento curativo debido a la ausencia de un donante convencional o fuente alternativa de progenitores, principalmente en países emergentes y en desarrollo. En Europa, su uso también se ha incrementado de forma exponencial en los últimos años, con una disminución en paralelo del uso de la SCU.⁷¹ Si bien estudios iniciales en comparación con la fuente alternativa de elección, la SCU, ponía en duda su capacidad para controlar la enfermedad de alto riesgo por las altas tasas de recaída, estudios posteriores han demostrado que siguiendo los mismos criterios de selección de pacientes, los resultados son equiparables a los obtenidos de donantes HLA-compatibles.⁴² La principal indicación de trasplante hematopoyético alogénico en población adulta es la LMA.⁷² El refinamiento en la definición de las categorías de riesgo de la LMA a través de marcadores genéticos ha contribuido enormemente a precisar las indicaciones de trasplante alogénico en esta población. Así, aquellos pacientes que logran obtener una primera remisión completa y pertenecen a las categorías de riesgo intermedio y alto se benefician de la consolidación con trasplante alogénico.⁷³ Por el contrario, los que alcanzan dicha remisión inicial y no continúan con el trasplante tienen una supervivencia a largo plazo muy pobre.⁷⁴ Por tanto, todo paciente diagnosticado de LMA debe ser

valorado desde el inicio para el procedimiento, incluyendo la disponibilidad de donante. Dado que la mayoría de pacientes no dispondrá de un hermano HLA-compatible y el margen de tiempo del que disponen una vez comenzado el tratamiento es estrecho, un gran número de pacientes requerirá de un donante alternativo para llegar al trasplante a tiempo. Aunque los donantes alternativos presentan ventajas e inconvenientes en términos de la rapidez de obtener células progenitoras, eficacia y tolerabilidad, los criterios para seleccionar un donante alternativo sobre otro no están bien establecidos. El segundo trabajo que constituye la presente Tesis Doctoral, es el primer estudio que compara de forma retrospectiva los resultados de trasplante Haplo-Cord con los de trasplante haploidéntico con CY-PT en pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda realizados en centros GETH. Con un seguimiento medio menor en el grupo Haplo-CYPT, los resultados confirman la utilidad del trasplante Haplo-Cord y del Haplo-CYPT como estrategias alternativas útiles en pacientes adultos con LMA de alto riesgo utilizando regímenes de acondicionamiento mieloablatoivo. Los resultados de supervivencia y las tasas de mortalidad no relacionada con la recaída no benefician a un procedimiento sobre el otro. Sin embargo, los resultados deben tomarse con cautela debido a diferencias en el seguimiento entre los dos grupos. Estudios futuros prospectivos serán los que definan las ventajas de un procedimiento sobre el otro en términos de rentabilidad en pacientes con LMA.

La controversia de la elección del donante o fuente alternativa también se presenta en otras poblaciones. Los pacientes con infección por VIH presentan con mayor frecuencia enfermedades hematológicas malignas en comparación a la población general. Muchos requieren un trasplante alogénico para su curación, si se aplican las mismas indicaciones que en pacientes VIH negativos. Sin embargo, estos pacientes han sido históricamente excluidos tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual del trasplante alogénico por la complejidad derivada de, entre otros factores, las interacciones farmacológicas y las serias complicaciones infecciosas, sobre todo en

la era pre-tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Si bien, en las últimas décadas, grupos experimentados han logrado incluir pacientes con VIH y enfermedades hematológicas de alto riesgo en procedimientos de trasplante alogénico, en general la experiencia se centra en el uso de donantes convencionales y el conocimiento sobre la evolución a corto y largo plazo sigue siendo limitado. El tercer trabajo que constituye la presente Tesis Doctoral analiza la serie nacional más extensa publicada hasta el momento en pacientes con infección VIH sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos incluyendo la utilización de donantes alternativos y con seguimiento largo (mediana 65 meses). La serie incluye pacientes trasplantados con SCU, Haplo-Cord y Haplo-CYPT. La experiencia muestra que el TPH alogénico logra un control a largo plazo de la enfermedad hematológica en esta población similar al que se obtiene en pacientes no infectados por VIH. Las toxicidades precoces de órgano no fueron frecuentes en una población de pacientes trasplantados principalmente utilizando regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida. Aunque la mayoría de los pacientes lograron mantener el tratamiento antirretroviral durante todo el proceso de trasplante, dos casos presentaron interacciones farmacológicas significativas. Las complicaciones infecciosas fueron frecuentes, especialmente las de origen vírico, y ocurrieron principalmente durante el procedimiento del trasplante. Sin embargo, estas infecciones fueron la causa tardía de las muertes no relacionadas con recaída en el 75% en el contexto de EICH activa. Los pacientes que se trasplantaron con donantes alternativos no presentaron más complicaciones ni presentaron complicaciones más severas que los que se trasplantaron con donantes adultos HLA-compatibles. Por tanto, el procedimiento puede realizarse con éxito en esta población aún con donantes alternativos, con especial cuidado de las interacciones farmacológicas y de las complicaciones infecciosas, sobre todo en el contexto de EICH activa. Si bien existe un alto interés en la posibilidad de curación de la infección VIH a través de un alo-TPH, obtenido en el llamado “paciente de Berlín”, los resultados muestran claramente que el TPH alogénico está lejos de ser utilizado en pacientes con VIH que no tengan una

indicación estándar de trasplante para el tratamiento de una neoplasia maligna subyacente.

Mirando al futuro: un donante para todos

Desde el primer trasplante de progenitores hematopoyéticos realizado en los años 50s, se han completado en el mundo más de 1 millón de procedimientos, y la tasa de trasplantes que se realiza en la actualidad está en los 70.000 anuales, con una tendencia creciente año a año.⁵¹ Los grandes avances que se han logrado en las últimas décadas en el campo del trasplante alogénico con donantes alternativos han permitido que un gran número de pacientes con enfermedades incurables hayan podido beneficiarse de este procedimiento a pesar de no disponer de un donante familiar HLA-compatible. De hecho, en la actualidad, con las estrategias disponibles, virtualmente ningún paciente que necesita un trasplante alogénico debería quedar excluido por la ausencia de un donante. Las mejoras y avances en el trasplante de cordón y más recientemente, en el donante haploidéntico son responsables de ello. En las últimas dos décadas, el TPH de donante haploidéntico ha experimentado un renacimiento en términos de lo que se puede lograr con esta técnica. Esta renovación es el resultado del desarrollo de nuevas estrategias destinadas a superar la intensa alorreactividad bidireccional, que anteriormente había dado lugar a tasas inaceptablemente altas de fracaso de injerto y EICH grave. La estrategia de CYPT ha permitido, a través de un procedimiento sencillo, extender la terapia a regiones del mundo donde el donante no emparentado o la SCU no fueron nunca una alternativa real. Los esfuerzos en este campo están dirigidos de ahora en adelante a perfilar e identificar de forma refinada el mejor donante para cada paciente y cada enfermedad en particular pensando en obtener el máximo beneficio con la menor toxicidad (Anexo II). De esta forma, estamos presenciando la eliminación del factor de la disponibilidad de donante como limitante en todo paciente que necesita un trasplante alogénico.

CONCLUSIONES

En relación con el TPH de SCU:

1. La estrategia Haplo-Cord provee de un prendimiento tanto de neutrófilos como de plaquetas más rápido comparado al TPH de SCU sin células auxiliares.
2. Los pacientes que recibieron un TPH Haplo-Cord mostraron menor incidencia de EICH crónica, lo cual sugiere que mejoraría la morbilidad a largo plazo.
3. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación con toxicidad de órgano e infecciones, salvo una mayor incidencia de reactivación de citomegalovirus en la cohorte Haplo-CYPT.
4. La mortalidad tóxica, recaída, supervivencia libre de enfermedad, y la supervivencia libre de EICH/recaída fueron similares en los dos grupos.
5. El trasplante de SCU y el trasplante Haplo-Cord ofrecen resultados similares a largo plazo, siendo valiosas opciones para pacientes sin donante compatible y necesidad de un TPH alogénico.

En relación con la comparación entre TPH de SCU Haplo-Cord y Haploidéntico:

1. El prendimiento de neutrófilos fue más rápido en la cohorte Haplo-Cord comparado con el obtenido en el grupo de TPH haploidéntico. Este resultado sugiere un efecto de la ciclofosfamida post-TPH en el retraso del prendimiento del injerto de donante haploidéntico, sin embargo, no hubo resultados que sugieran un impacto clínico.
2. La incidencia tanto de EICH aguda como de EICH crónica fue mayor en la cohorte de TPH haploidéntico, lo cual sugiere mejores resultados de morbilidad a largo plazo en el grupo Haplo-Cord.

3. La mortalidad tóxica, recaída, supervivencia libre de eventos y supervivencia global fueron similares en los dos grupos, con una mediana de seguimiento significativamente más corta en el grupo de TPH haploidéntico.
4. El trasplante Haplo-Cord y el trasplante Haplo-PTCY ofrecen alternativas válidas para pacientes con LMA que carecen de donante HLA-idéntico y requieren un trasplante alogénico, si bien los resultados deben ser confirmados en cohortes amplias de manera prospectiva.

En relación con el TPH alogénico en pacientes con infección por VIH:

1. Los resultados a corto y largo plazo en una de las mayores series publicadas en el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH y con neoplasias hematológicas sugieren que el TPH alogénico es una terapia eficaz para estos pacientes, logrando supresión del VIH a largo plazo con terapia antirretroviral combinada.
2. El trasplante alogénico con donantes alternativos (SCU y haploidéntico) es un procedimiento factible en esta población de pacientes.
3. Las complicaciones precoces derivadas de toxicidad de órgano no se vieron incrementadas en estos pacientes, trasplantados en su mayoría con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida.
4. Dos pacientes presentaron interacciones farmacológicas graves producidas entre ciertos fármacos del tratamiento antirretroviral combinado y medicamentos antiinfecciosos e inmunosupresores, siendo fatal en uno de los casos.
5. Las complicaciones infecciosas fueron frecuentes y constituyeron la causa de muerte en un número significativo de pacientes, en el contexto de EICH activa.

6. Las interacciones medicamentosas con los agentes antirretrovirales, la aparición de EICH y las frecuentes complicaciones infecciosas hacen que sea un procedimiento complejo en esta población de pacientes. No obstante, pacientes seleccionados infectados por el VIH con neoplasias hematológicas deben ser considerados para el alo-TPH, cuando exista indicación, en centros experimentados.

REFERENCIAS

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(17):1813–1826.
2. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219–234.
3. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1957;257(11):491–496.
4. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1990;75(3):555–562.
5. Mathe G, Bernard J, Schwarzenberg L, et al. Trial treatment of patients afflicted with acute leukemia in remission with total irradiation followed by homologous bone marrow transfusion. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1959;4:675–704.
6. Thomas ED, Storb R, Fefer A, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet.* 1972;1(7745):284–289.
7. Storb R, Epstein RB, Graham TC, Thomas ED. Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts. *Transplantation.* 1970;9(3):240–246.
8. Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(Supplement 1):165–170.
9. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(29):3249–3256.
10. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(11):1154–1161.
11. Besse K, Maiers M, Confer D, Albrecht M. On Modeling Human Leukocyte Antigen-Identical Sibling Match Probability for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Estimating the Need for an Unrelated Donor Source. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):410–417.
12. Appelbaum FR. Pursuing the goal of a donor for everyone in need. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(16):1555–1556.
13. https://www.fcarreras.org/es/memoria-de-actividades-2018_1273317.pdf.
14. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet.* 2007;369(9577):1947–1954.

15. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.* 1989;321(17):1174–1178.
16. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N. Engl. J. Med.* 1997;337(6):373–381.
17. Wagner JE, Eapen M, Carter S, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(18):1685–1694.
18. Ooi J. Cord blood transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(10):661–666.
19. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(24):1815–1822.
20. Dahlberg A, Delaney C, Bernstein ID. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood.* 2011;117(23):6083–6090.
21. Barker JN, Weisdorf DJ, Wagner JE. Creation of a double chimera after the transplantation of umbilical-cord blood from two partially matched unrelated donors. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(24):1870–1871.
22. de Lima M, McNiece I, Robinson SN, et al. Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(24):2305–2315.
23. Gutman JA, Turtle CJ, Manley TJ, et al. Single-unit dominance after double-unit umbilical cord blood transplantation coincides with a specific CD8⁺ T-cell response against the nonengrafted unit. *Blood.* 2010;115(4):757–765.
24. Sanz J, Boluda JCH, Martín C, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(10):1287–1293.
25. Sanz J, Wagner JE, Sanz MA, et al. Myeloablative cord blood transplantation in adults with acute leukemia: comparison of two different transplant platforms. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19(12):1725–1730.
26. Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet.* 1983;1(8325):612–615.
27. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(17):1186–1193.

28. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol. Dis.* 2008;40(1):13–19.
29. Bertaina A, Merli P, Rutella S, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood.* 2014;124(5):822–826.
30. Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood.* 2014;124(4):638–644.
31. Leen AM, Christin A, Myers GD, et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy with donor T cells prevents and treats adenovirus and Epstein-Barr virus infections after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood.* 2009;114(19):4283–4292.
32. Huang X, Liu D, Liu K, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for treatment of hematologic malignancies in children. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1 Suppl):91–94.
33. Lee K-H, Lee J-H, Lee J-H, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2011;118(9):2609–2617.
34. Chen H-R, Ji S-Q, Wang H-X, et al. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion. *Exp. Hematol.* 2003;31(11):1019–1025.
35. Lv M, Chang Y, Huang X. Everyone has a donor: contribution of the Chinese experience to global practice of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Front Med.* 2019;13(1):45–56.
36. Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(6):365–377.
37. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641–650.
38. Berenbaum MC, Brown IN. Prolongation of homograft survival in mice with single doses of cyclophosphamide. *Nature.* 1963;200:84.
39. Ross D, Jones M, Komanduri K, Levy RB. Antigen and lymphopenia-driven donor T cells are differentially diminished by post-transplantation administration of cyclophosphamide after hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19(10):1430–1438.

- 40.O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002;8(7):377–386.
- 41.Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood.* 2011;118(2):282–288.
- 42.Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(10):1310–1316.
- 43.Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014;20(5):724–729.
- 44.Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(16):1487–1496.
- 45.Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp. Hematol.* 2003;31(6):535–544.
- 46.Kwon M, Martínez-Laperche C, Balsalobre P, et al. Early peripheral blood and T-cell chimerism dynamics after umbilical cord blood transplantation supported with haploidentical cells. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):212–218.
- 47.Sebrango A, Vicuña I, de Laiglesia A, et al. Haematopoietic transplants combining a single unrelated cord blood unit and mobilized haematopoietic stem cells from an adult HLA-mismatched third party donor. Comparable results to transplants from HLA-identical related donors in adults with acute leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2010;23(2):259–274.
- 48.Kwon M, Balsalobre P, Serrano D, et al. Single cord blood combined with HLA-mismatched third party donor cells: comparable results to matched unrelated donor transplantation in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):143–149.
- 49.Bautista G, Cabrera JR, Regidor C, et al. Cord blood transplants supported by co-infusion of mobilized hematopoietic stem cells from a third-party donor. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(5):365–373.
- 50.van Besien K, Hari P, Zhang M-J, et al. Reduced intensity haplo plus single cord transplant compared to double cord transplant: improved engraftment and graft-

- versus-host disease-free, relapse-free survival. *Haematologica*. 2016;101(5):634–643.
- 51.D'Souza A FC. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2018. <https://www.cibmtr.org>. .
 - 52.Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1749–1758.
 - 53.Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 2011;117(17):4651–4657.
 - 54.Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin. Cancer Res*. 2015;21(9):2020–2028.
 - 55.Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N. Engl. J. Med*. 1986;314(12):729–735.
 - 56.Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168–173.
 - 57.Gayoso J, Balsalobre P, Pascual MJ, et al. Busulfan-based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish multicenter experience. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(10):1307–1312.
 - 58.Martínez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2017;35(30):3425–3432.
 - 59.Gayoso J, Balsalobre P, Kwon M, et al. Busulfan-based myeloablative conditioning regimens for haploidentical transplantation in high-risk acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Eur. J. Haematol*. 2018;101(3):332–339.
 - 60.Apperley J, Niederwieser D, Huang X-J, et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Overview Comparing Asia, the European Union, and the United States. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):23–26.
 - 61.Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch. Intern. Med*. 2010;170(15):1337–1345.

62. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(23):6011–6014.
63. Hütter G, Zaia JA. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years. *Clin. Exp. Immunol.* 2011;163(3):284–295.
64. Serrano D, Miralles P, Balsalobre P, et al. Graft-versus-tumor effect after allogeneic stem cell transplantation in HIV-positive patients with high-risk hematologic malignancies. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2013;29(10):1340–1345.
65. Johnston C, Harrington R, Jain R, et al. Safety and Efficacy of Combination Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Undergoing Autologous or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):149–156.
66. Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2009;15(7):864–871.
67. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(7):692–698.
68. Pollack A. New Hope of a Cure for H.I.V. *The New York Times*. 2011;
69. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *J. Infect. Dis.* 2013;207(11):1694–1702.
70. Salgado M, Kwon M, Gálvez C, et al. Mechanisms That Contribute to a Profound Reduction of the HIV-1 Reservoir After Allogeneic Stem Cell Transplant. *Ann. Intern. Med.* 2018;169(10):674–683.
71. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1139–1148.
72. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;
73. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301(22):2349–2361.
74. Vasu S, Kohlschmidt J, Mrózek K, et al. Ten-year outcome of patients with acute myeloid leukemia not treated with allogeneic transplantation in first complete remission. *Blood Adv.* 2018;2(13):1645–1650.

ANEXO I

Indicaciones de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

El TPH se refiere a cualquier procedimiento en el que el tejido hematopoyético células de cualquier tipo de donante y cualquier fuente se administra a un paciente con la intención de repoblar y reemplazar el sistema hematopoyético en total o parcialmente. Las células madre para el TPH pueden derivar de médula ósea, sangre o sangre del cordón umbilical.

La Tabla 1 resume las principales indicaciones recogidas por Grupo Europeo de Trasplante de Médula Osea (EBMT) a partir de resultados de ensayos clínicos, registros internacionales y opiniones de expertos, que coinciden en sus aspectos fundamentales a las recomendadas por la Sociedad Americana de Trasplante de Médula Osea.^{1,2}

Se incluyen las siguientes categorías:

Indicación estándar (S): Las indicaciones clasificadas como S son bien definidas y los resultados se comparan favorablemente (o son superiores) a los de tratamiento sin trasplante. Obviamente, la definición de una indicación estándar no significa que el TPH sea necesariamente la terapia óptima para un paciente determinado en todas las circunstancias. El TPH con indicación puede ser realizado en un centro especializado con experiencia en TPH y una infraestructura adecuada según lo definido por las directrices JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT).

Opción clínica (OC): La categoría OC se aplica a indicaciones para las que los resultados en pequeñas cohortes de pacientes la eficacia y toxicidad del procedimiento del TPH son aceptables, pero no existen estudios aleatorizados confirmatorios, en general como resultado de un bajo número de pacientes, la amplia gama de técnicas de

trasplante disponibles, con heterogeneidad en las características de los pacientes, que dificultan la interpretación de los datos. La interpretación actual de los datos existentes para las indicaciones en esta categoría sugiere que el TPH es una opción para pacientes individuales después de cuidadosas discusiones de

riesgos y beneficios con el paciente, pero que para grupos de pacientes, el valor del TPH requiere una evaluación adicional. Los trasplantes indicados en este epígrafe deben realizarse en centros especializados con una gran experiencia en TPH y con una infraestructura adecuada definida por las directrices de JACIE.

Desarrollo (D): Las indicaciones se han clasificado como D cuando la experiencia es limitada, y donde se está desarrollando investigación adicional para definir el papel del TPH. Estos trasplantes deben realizarse en el marco de un protocolo, normalmente emprendido por unidades de trasplante con reconocida experiencia en la gestión de la enfermedad en particular. Protocolos para trasplantes en la categoría D habrán sido aprobados por comités de ética e investigación locales y deben cumplir con los requerimientos actuales internacionales. Indicaciones raras en las que ensayos clínicos no son posibles deben realizarse dentro del marco de un análisis estructurado de registro, no intervencionista/observacional. Los centros que realizan trasplantes bajo esta categoría deben cumplir normas JACIE.

Generalmente no recomendado (GNR): La categoría GNR comprende una variedad de escenarios clínicos en los que el uso de TPH no se puede recomendar dada la baja evidencia de que proporcione un beneficio para el paciente, incluyendo etapas tempranas de la enfermedad cuando los resultados del tratamiento convencional normalmente no justifican riesgo adicional de un TPH, formas muy avanzadas de enfermedad en la que la probabilidad de éxito es tan pequeña que no justifica los riesgos para el paciente y el donante e indicaciones en las que la modalidad de trasplante

pueden no ser adecuadas para las características de la enfermedad. La clasificación como GNR no excluye que centros con especial experiencia en una determinada enfermedad puedan investigar el rol del TPH en estas situaciones. Por lo tanto, hay algunos solapamientos entre las categorías GNR y D, donde la investigación podría estar justificada dentro del marco de estudios definidos para algunas de estas indicaciones.

La fuerza de la evidencia que apoya la asignación de una categoría en particular se clasifica en tres niveles:

- Grado I: Evidencia de al menos un ensayo aleatorizado bien ejecutado.
- Grado II: Evidencia de al menos un ensayo clínico sin aleatorización; cohorte o estudio analítico controlado por casos (preferiblemente de más de un centro); múltiples estudios de series temporales o resultados contundentes de experimentos no controlados.
- Grado III: Evidencia de opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, estudios o informes de comités de expertos.

Tabla 1. Clasificación propuesta para indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos para adultos – 2019

Enfermedad	Situación	Hno HLA-id	DNE HLA-id	DNE 1 dif	Auto
		Alo	Alo	Alo	
Leucemias					
LMA	RC1-Bajo riesgo EMR-	GNR/II	GNR/II	GNR/II	OC/I
	RC1-Bajo riesgo EMR+	OC/II	OC/II	OC/II	GNR/II
	RC1-Riesgo intermedio	S/II	OC/II	OC/II	OC/I
	RC1-Alto riesgo	S/II	S/II	S/II	GNR/I
	RC2	S/II	S/II	S/II	OC/II
	LPA RC2 molecular	S/II	OC/II	GNR/III	S/II
	Recaída-refractaria	OC/II	OC/II	OC/II	GNR/III
LLA	Ph-, RC1 riesgo estandar	GNR/II	GNR/II	GNR/III	OC/III
	Ph-, RC1 EMR+	OC/II	OC/II	OC/II	GNR/II
	Ph-, RC1 alto riesgo	S/II	S/II	OC/II	GNR/III
	Ph+, RC1 EMR-	S/II	S/II	OC/II	OC/III
	Ph+, RC1 EMR+	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	RC2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	Recaída o refractaria	OC/II	OC/II	OC/II	GNR/III
LMC	FC, fallo 2º o 2º línea ITK	S/II	S/II	OC/III	GNR/II
	FA, CB o >FC1	S/II	S/II	OC/II	GNR/III
Mielofibrosis	DIPSS interm/alto	S/II	S/II	S/III	GNR/III
SMD	AR, CRDM, AREB I y II	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	LMAs RC1 o RC2	S/II	S/II	S/II	OC/II
LLC	Alto riesgo	S/II	S/II	OC/III	GNR/III
	Transformación Richter	S/III	S/III	OC/III	OC/III
Linfoma					
LBDCG	RC1 IPI interm/alto	GNR/III	GNR/III	GNR/III	OC/I
	Recaída quimiosensible	OC/II	OC/II	D/III	S/I
	Recaída tras Autólogo	S/II	S/II	OC/III	GNR/III
	Enfermedad refractaria	OC/II	OC/II	OC/III	OC/II
	Linfoma primario SNC	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
Folicular	RC1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II
	RC1, transf. o alto grado	GNR/III	GNR/III	GNR/III	OC/III
	Recaída quimiosensible	OC/III	OC/III	GNR/III	S/II
	Recaída tras Autólogo	S/II	S/II	D/III	GNR/III
	Refractario	OC/II	OC/II	OC/III	GNR/III
Manto	RC1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	RC/RP >1	OC/III	OC/III	D/III	S/II
	RC/RP >1, tras Autólogo	S/II	S/II	OC/III	GNR/II
	Refractario	OC/II	OC/II	D/III	GNR/II
MW	RC1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Recaída quimiosensible	GNR/III	GNR/III	GNR/III	OC/II
	Enfermedad de alto riesgo	OC/II	OC/II	D/III	GNR/III

LCTP	RC1	OC/II	OC/II	GNR/III	OC/II
	Recaída quimiosensible	S/II	S/II	OC/III	OC/II
	Refractario	OC/II	OC/II	OC/III	GNR/II
	LCTC estadio temprano	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	LCTC estadio avanzado	OC/III	OC/III	D/III	GNR/III
Hodgkin	RC1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Recaída quimiosensible	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	Recaída tras Autólogo	S/II	S/II	OC/III	OC/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	OC/III
MM	Riesgo estandar	OC/II	OC/II	GNR/III	S/I
	Alto riesgo	S/III	S/III	OC/II	S/I
	Recaída tras Autólogo	OC/II	OC/II	OC/II	S/II
Amiloidosis		OC/III	OC/III	GNR/III	OC/II
AA Severa/HPN Al diagnóstico		S/II	OC/II	GNR/III	NA
	Recaída/refractaria	S/II	S/II	OC/II	NA
HPN hemolítico		GNR/II	GNR/II	GNR/II	NA
AA Severa constitucional		S/II	S/II	OC/II	NA
Ca Mama	Alto riesgo, HER2-	GNR/III	GNR/III	GNR/III	OC/II
Tumor germinal	Alto riesgo, 2º línea	GNR/III	GNR/III	GNR/III	OC/II
	Refractario primario	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II
	2º recaída y >2º recaída	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II

Abreviaturas:

Hno HLA-id: hermano HLA-idéntico, DNE HLA-id: donante no emparentado HLA-idéntico, DNE 1 dif: donante no emparentado con 1 diferencia HLA, Auto: TPH autólogo, Alo: TPH alogénico, LMA: leucemia mieloblástica aguda, RC: remisión completa, EMR: enfermedad medible residual, LPA: leucemia promielocítica aguda, LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMC: leucemia mieloide crónica, FC: fase crónica, ITK: inhibidor de tirosinquinasa, FA: fase acelerada, CB: crisis blástica, SMD: síndrome mielodisplásico; AR: anemia refractaria, CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea, AREB: anemia refractaria con exceso de blastos, LMAs: leucemia mieloblástica secundaria, LLC: leucemia linfática crónica, LBDCG: linfoma B difuso de célula grande, IPI: índice pronóstico internacional, SNC: sistema nervioso central, transf.: transformado, MW: macroglobulinemia de Waldestrom, LCTP: linfoma de células T periférico, MM: mieloma múltiple, AA: anemia aplásica, HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna, Ca: carcinoma.

Referencias

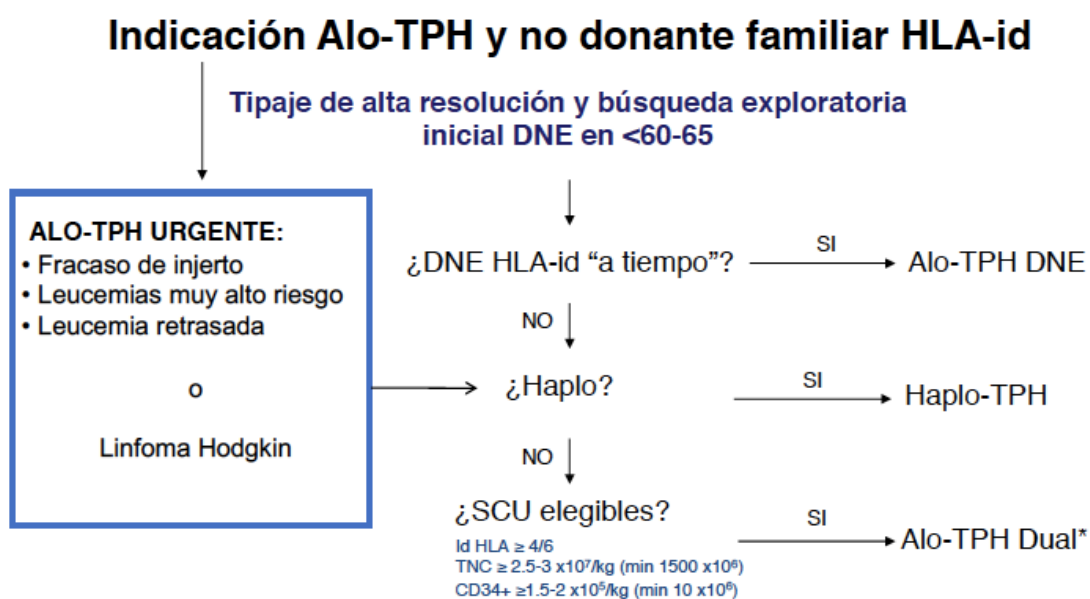
1. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;
2. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863–1869.

Anexo II

Algoritmo de selección de donante para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Servicio de Hematología Hospital G.U.Gregorio Marañón

2019



*Prevía validez de la unidad (CFUs, recuperación, viabilidad, banco origen)

Anexo III

Indicaciones y consideraciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con infección por VIH

Trasplante Autólogo

Las indicaciones de trasplante autólogo son las mismas recomendadas en pacientes sin infección VIH con las siguientes consideraciones:

- Linfoma Hodgkin y No Hodgkin en RC>1, recaída quimiosensible o en respuesta parcial tras quimioterapia convencional.
- Linfoma Hodgkin y No Hodgkin en primera línea es una indicación no claramente establecida. Sin embargo, se puede considerar en pacientes de alto riesgo (>2 líneas de tratamiento para RC1 o RP1; IPI> 2; en subtipos histológicos de peor pronóstico, o pacientes con tratamiento subóptimo por intolerancia).
- Buen estado general y ausencia de comorbilidades importantes, con un control eficaz de la infección por el VIH.
- La movilización de progenitores hematopoyéticos es similar a la obtenida en pacientes VIH negativos.
- La recuperación hematológica e inmunológica es comparable a la observada en la población VIH negativa.
- Se debe intentar mantener el TAR durante la movilización y trasplante,

evitando AZT.

- La mortalidad relacionada con el TPH es similar a la observada en pacientes no infectados por el VIH. Sin embargo, la mortalidad por infecciones oportunistas es algo mayor, aunque no alcanza diferencias significativas.
- Debe aplicarse la normativa legal vigente en lo referente a la manipulación y almacenamiento específico de los progenitores hematopoyéticos con riesgo de transmisión de infecciones.

Trasplante Alogénico

Las indicaciones de trasplante alogénico son las mismas recomendadas en pacientes sin infección VIH con las siguientes consideraciones:

- La experiencia acumulada es aún limitada
- Las indicaciones y procedimientos de trasplante similares a los utilizados en los pacientes VIH negativos.
- Buen estado general y ausencia de comorbilidades importantes, con un control eficaz de la infección VIH.
- Debe realizarse en centros con experiencia en trasplante en pacientes de alto riesgo.
- Soporte: profilaxis antiinfecciosa amplia y seguimiento estrecho post-TPH por alto riesgo de mortalidad asociada a infecciones, sobre todo ante

EICH activa.

- Se debe intentar mantener el TAR durante el trasplante, evitando el AZT y los antiretrovirales, como los Inhibidores de Proteasa (Ritonavir etc), con interacciones con los fármacos habituales en el alo-TPH.
- En los casos con tropismo viral R5, considerar la inclusión de maraviroc al TAR.
- Uso preferente de Inhibidores de Fusión, Inhibidores de Integrasa y Antagonistas del correceptor CCR5. Sin embargo, los Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos y no nucleótidos (NRTI y N-NRTI) pueden ser utilizados. Es necesaria una estrecha colaboración con especialistas de Infecciones y microbiología.
- Es de interés la experiencia con alo-TPH utilizando un donante con mutación homocigota del receptor CCR5 (correceptor necesario para la entrada celular del VIH) como posible estrategia de la curación de la infección por el VIH.

Referenciaa

José L. Díez-Martín, David Serrano, Mi Kwon. Linfomas Asociados a Infección por VIH. Capítulo 2.24. Manual de Trasplante Hematopoyético 2016, 5ª edición, Carreras, Rovira, Zeberio, Valcárcel. Editorial Antares. ISBN: 978-84-88825-21-6.

Miralles P, Navarro JT, Berenguer J, Gómez Codina J, Kwon M, Serrano D, Díez-Martín JL, Villà S, Rubio R, Menárguez J, Ribera Santasusana JM. GESIDA/PETHEMA recommendations on the diagnosis and treatment of lymphomas in patients infected by the human immunodeficiency virus. Med Clin (Barc). 2018 Jul 13;151(1):39.e1-39.e17. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.037.

ABREVIATURAS

Alo-TPH	Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos
CIBMTR	Centro Internacional de Investigación en Trasplante de Médula Osea
CNT	Células Nucleadas Totales
CsA	Ciclosporina A
CYPT	Ciclofosfamida post-trasplante
DNE	Donante No Emparentado
EBMT	Grupo Europeo de Trasplante de Médula Osea
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
Haplo	Donante HLA-haploidéntico
Haplo-CYPT	Trasplante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante
Haplo-Cord	Trasplante de sangre de cordón con células de donante auxiliar
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
LMA	Leucemia Mieloblástica Aguda
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
MO	Médula Osea
MTX	Metotrexato
MMF	Micofenolato de mofetilo
MRT	Mortalidad Relacionada con el Trasplante o no relacionada con recaída
RC	Respuesta Completa
RP	Respuesta Parcial
SCU	Sangre de Cordón Umbilical
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia Libre de enfermedad/evento
SP	Sangre Periférica
TARc	Terapia antirretroviral combinada
TBI	Irradiación Corporal Total (total body irradiation)
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana